

Aus dem Institut für Veterinärpharmakologie und –toxikologie
der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
(Direktor: Prof. Dr. F.R. Althaus)

Arbeit unter der Leitung von Dr. D.Ch. Demuth & Dr. C.M. Müntener

**Glukokortikoide, Mineralokortikoide, ACTH, Chondroprotektiva und
Dimethylsulfoxid in der veterinärmedizinischen Pharmakotherapie:
eine klinisch-pharmakologische Evaluation der Wirkstoffe unter
Aufarbeitung der Ergebnisse in einem computerunterstützten
Informationssystem (CliniPharm)**

Inaugural – Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich

vorgelegt von

Andreas Büchel

Tierarzt
von Widnau (SG)

genehmigt auf Antrag von

Prof. Dr. F.R. Althaus, Referent

Prof. Dr. T.A. Lutz, Korreferent

Zürich 2006

Zentralstelle Studentenschaft

1. ZUSAMMENFASSUNG / SUMMARY.....	3
2. EINLEITUNG.....	4
2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox.....	4
2.1.1 Das Kompendium	5
2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank	5
2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank).....	6
3. ZIELSETZUNG.....	7
4. MATERIAL	9
4.1 Hardware	9
4.2 Software	9
4.3 Literaturdatenbanken	9
5. METHODEN.....	10
5.1. Datenverarbeitung	10
5.1.1 Kriterien zur Auswahl der glukokortikoiden Wirkstoffe.....	10
5.1.2 Datenerhebung.....	11
5.1.3 Extraktion und Evaluation der Daten.....	11
5.1.4 Dateneingabe und Formatierung	11
6. WIRKSTOFFGRUNDLAGEN.....	17
6.1 Kortikosteroide: körpereigene Hormone	17
6.2 Physiologie der Glukokortikoide.....	17
6.3 Vom Hormon zum pharmakologischen Wirkstoff	18
6.4 Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide	18
6.4.1 Genomischer Mechanismus	18
6.4.2 Nicht-genomischer Mechanismus.....	20
6.4.3 Unspezifischer Mechanismus	20
6.5 Einsatz der Glukokortikoide in der Veterinärmedizin	20
6.6 Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoidtherapie	21
6.7 Pharmakologie der Mineralokortikoide.....	22
6.7.1 Wirkungsmechanismus der Mineralokortikoide.....	23
6.7.2 Einsatz der Mineralokortikoide in der Veterinärmedizin	23

6.8	Pharmakologie von ACTH (adrenocorticotropes Hormon)	23
6.8.1	Wirkungsmechanismus von ACTH	24
6.8.2	Einsatz von ACTH in der Veterinärmedizin: der ACTH-Stimulationstest.....	24
6.9	Pharmakologie von Dimethylsulfoxid (DMSO).....	24
6.9.1	Einsatz von DMSO in der Veterinärmedizin	25
6.10	Pharmakologie der Chondroprotektiva	25
6.10.1	Hyaluronsäure.....	25
6.10.2	Sulfatierte Glykosaminoglykane	26
7.	RESULTATE	28
7.1	Anwendung der Datenbank	28
7.1.1	Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens	29
7.1.2	Suche mit alphabetischer Wirkstoffliste	31
7.1.3	Suche nach Wirkstoffklasse	32
7.1.4	Multiparametrische Suche	33
7.1.5	Anwendungsbeispiele.....	37
8.	DISKUSSION	49
9.	GLOSSAR	51
10.	LITERATURVERZEICHNIS (WIRKSTOFFGRUNDLAGEN)	52
11.	DANKESADRESSEN.....	53

1. Zusammenfassung

Mit der vorliegenden Dissertation wurde das bestehende Projekt "CliniPharm" (<http://www.clinipharm.ch>) des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich um die Substanzklassen der Glukokortikoide und der Mineralokortikoide erweitert. Es handelt sich hierbei um eine Datenbank, die seit 1988 kontinuierlich mit pharmakologischen und toxikologischen Wirkstoffdaten erweitert wird. Ziel dieses Systems ist es, insbesondere der Tierärztin oder dem Tierarzt die für die Veterinärmedizin relevanten Daten der Pharmakotherapie zur Verfügung zu stellen. Folgende Wirkstoffe aus der Klasse der Glukokortikoide wurden berücksichtigt: Hydrocortison, Cortison, Prednison, Prednisolon, Methylprednisolon, Dexamethason, Triamcinolon, Flumethason, Betamethason, Fluticason, Beclomethason und Resocortol. Zusätzlich zu den einzelnen Wirkstoffeinträgen wurde das Kapitel "Glukokortikoide" verfasst. Es enthält generelle Prinzipien der Pharmakotherapie mit Glukokortikoiden. Aus der Klasse der Mineralokortikoide wurden folgende Wirkstoffe in die Datenbank neu aufgenommen: Fludrocortison und Desoxycorticosteron. Zusätzlich wurden im Rahmen dieser Dissertation die beiden Chondroprotektiva Hyaluronsäure und Chondroitinsulfat, das adrenocorticotropen Hormon ACTH sowie der Wirkstoff Dimethylsulfoxid (DMSO) neu in "CliniPharm" aufgenommen.

1. Summary

The purpose of this doctoral thesis is to integrate new substance classes in the project Clinipharm (<http://www.clinipharm.ch>) developed by the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology, Vetsuisse faculty, University of Zurich. The substance classes of glucocorticoids and mineralocorticoids are the subject of the present work. The project CliniPharm is a large database of pharmacologic and toxicologic data on substances used in veterinary medicine that has been built upon since 1988. The purpose of the project is to provide veterinarians with relevant information on pharmacotherapy. The following glucocorticoids were included in this work: hydrocortisone, cortisone, prednisone, prednisolone, methylprednisolone, dexamethasone, triamcinolone, flumethasone, betamethasone, fluticasone, beclomethasone and resocortol. A general chapter on glucocorticoids was written in addition to the individual drug entries. This includes general therapeutic principles using glucocorticoids. The following mineralocorticoids are included in this work: fludrocortisone and desoxycorticosterone. In addition, the chondroprotective substances, hyaluronic acid (hyaluronate sodium) and chondroitin sulphate, as well as adrenocorticotrophic hormone (ACTH) and dimethylsulfoxide (DMSO) were incorporated into the Clinipharm database.

2. Einleitung

2.1 Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox

Das Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich hat 1988 unter der Leitung von PD Dr. F.R. Althaus ein computerunterstütztes Informationssystem – CliniPharm – initialisiert. Es handelt sich hierbei um eine Datenbank, die bis heute kontinuierlich mit pharmakologischen und toxikologischen Wirkstoffdaten erweitert wird. Ziel dieses Systems ist es, der Tierärztin oder dem Tierarzt sowie dem interessierten Anwender die für die Veterinärmedizin relevanten Daten auf übersichtliche Weise zur Verfügung zu stellen. Dank dem Medium "Internet" ist es möglich, die in CliniPharm/CliniTox aufgeführten Informationen unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch> jederzeit und ortsunabhängig abzurufen. Die Datenrecherche wird durch diverse Suchfunktionen unterstützt, die ein schnelles und gezieltes Auffinden spezifischer Informationen zu Arzneimitteln, Wirkstoffen, Giftsubstanzen und Giftpflanzen ermöglichen. Diese laufend aktualisierte Datenbank dient somit als Entscheidungshilfesystem zur Optimierung der veterinärmedizinischen Pharmakotherapie sowie der Toxikologie.

Das Gesamtprojekt CliniPharm/CliniTox, welches seit 1993 unter der Leitung von Dr. D.Ch. Demuth steht, setzt sich zur Zeit aus folgenden Teilen zusammen:

- Kompendium (Tierarzneimittelkompendium und "andere Veterinärprodukte")
- Wirkstoffdatenbank
- CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzdatenbank)

Ein viertes Teilprojekt, ein System zur Simulation des Wirkspiegelverlaufes, ist Teil einer weiteren Dissertation. CliniPharm/CliniTox wurde Ende 2004 mit diesem Projekt erweitert.

Fragen bezüglich der Pharmakotherapie sowie der klinischen Toxikologie werden zudem via Telefon oder per E-Mail von Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich beantwortet.

CliniPharm/CliniTox wird auch bei der Ausbildung der Studierenden eingesetzt. Das System eignet sich insbesondere als Hilfsmittel für die Diskussion von verschiedenen therapeutischen Szenarien.

2.1.1 Das Kompendium

Das Tierarzneimittelkompendium (TAK) der Schweiz beinhaltet einerseits die kompletten Arzneimittel-Informationen (AI) aller in der Schweiz registrierten Tierarzneimittel und Immunbiologika. Andererseits werden Daten von folgenden Veterinärprodukten zur Verfügung gestellt: Futtermittel und -zusätze, Tierpflegemittel, Desinfektionsmittel, Diagnostika, Insektizide, Mittel zur Verhinderung unerwünschter Verhaltensweisen, Mittel zur Geruchsbekämpfung und Fleckenentfernung, lokal anwendbare Produkte oder Hilfsmittel und Geräte zur Kennzeichnung von Tieren.

An der Herausgabe des TAK beteiligt sind:

- Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Vetsuisse-Fakultät Universität Zürich
- Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut)
- Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe (IVI)

Die Zusammenarbeit der drei Institute gewährleistet eine ständige Kontrolle der Arzneimittelinformationen. Zudem können Neuzulassungen von Swissmedic umgehend in die Datenbank übernommen und per Internet unmittelbar den praktizierenden Tierärztinnen und Tierärzten zur Verfügung gestellt werden.

Das Tierarzneimittelkompendium ist seit 1995 in Buchform erhältlich. In der seit 1996 zur Verfügung gestellten Internetversion (<http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise <http://www.tierarzneimittel.ch>) wird dem Benutzer durch Suchfunktionen und Listen ein rascher und einfacher Zugriff zu den durchschnittlich alle 14 Tage aktualisierten Daten ermöglicht.

2.1.2 Die Wirkstoffdatenbank

Die Wirkstoffdatenbank dient als Informationsquelle für therapeutische Substanzen, die in veterinärmedizinischen und von der Swissmedic registrierten Präparaten enthalten sind. Zusätzlich werden einige Substanzen aufgeführt, die in der Pharmakotherapie insbesondere in der Kleintiermedizin angewendet werden, für die es in der Schweiz keine von Swissmedic zugelassenen Präparate gibt. Diese Datenbank ist als eine erweiterte Informationsquelle des TAK anzusehen. Die aus Fachliteratur und Fachbüchern entnommenen, für den Kliniker relevanten Daten werden pro Substanz in folgende Kapitel unterteilt:

- Chemische Eigenschaften
- Pharmakologie
- Pharmakokinetik
- Indikationen
- Dosierungen
- Kontraindikationen
- Unerwünschte Wirkungen
- Toxizität/Überdosierung
- Interaktionen

Zudem werden die für die Schweiz gültigen Toleranz- und Grenzwerte der jeweiligen Substanz aufgeführt (Höchstkonzentrationen für Rückstände von Substanzen in Lebensmitteln tierischen Ursprungs).

Auch hier wird dem Benutzer mit speziellen Suchfunktionen das Auffinden von Daten erleichtert. Die multiparametrische Suchfunktion ermöglicht ein schnelles und gezieltes Auffinden der gesuchten Substanz. Es kann nach folgenden Kriterien gesucht werden:

- Therapeutische Einteilung einer Substanz (z.B. Entzündungshemmer)
- Spezies
- Alter
- Geschlecht
- Applikationsart
- Wirkstoffklasse (z.B. Steroide – Glukokortikoide)

2.1.3 CliniTox (Giftpflanzen- und Giftsubstanzenbank)

Es handelt sich hierbei um ein computergestütztes Entscheidungshilfesystem für das Management von Vergiftungsfällen bei Tieren. Diese Datenbank vermittelt Tierärzten sowie Tierbesitzern einen Überblick über klinisch relevante toxikologische Daten von Giftsubstanzen und Giftpflanzen sowie Informationen zu diagnostischen und therapeutischen Massnahmen bei Vergiftungsfällen von Kleintieren, Wiederkäuern, Pferden und Schweinen. Auch hier wird dem Benutzer ermöglicht, anhand von verschiedenen Listen bezüglich Tierart, Vergiftungssymptom, Labor- sowie Sektionsbefunden, gezielt nach einer Giftsubstanz beziehungsweise einer Giftpflanze zu suchen.

In der Giftpflanzenbank sind über 200 Giftpflanzen beschrieben. Neben Angaben zu den toxischen Inhaltsstoffen einer Pflanze, den zu erwartenden Vergiftungssymptomen und der empfohlenen Behandlung, steht zur sicheren Identifikation der Pflanze ein botanischer Beschrieb mit Bild zur Verfügung. Die Pflanzennamen sind in vier Sprachen angegeben (Deutsch, Französisch, Englisch und Italienisch).

Die toxikologische Datenbank umfasst Informationen über allgemeine toxische Eigenschaften einer Substanz, wie z.B. chemisch-physikalische Eigenschaften, Quellen, Kinetik sowie das toxische Prinzip der Substanz. Weiter werden spezifische, speziesbezogene toxische Eigenschaften und Vergiftungssymptome beschrieben. Zudem sind verschiedene Differentialdiagnosen und die Behandlung der Vergiftung erwähnt. In Ergänzung dazu werden zum besseren Verständnis der Intoxikation klinische Fallbeispiele aufgeführt.

3. Zielsetzung

Ziel dieser Dissertation ist es, der praktizierenden Tierärztin und dem praktizierenden Tierarzt pharmakologische Daten zu den folgenden Wirkstoffen beziehungsweise Wirkstoffgruppen zur Verfügung zu stellen: die veterinärmedizinisch relevanten Glukokortikoide und Mineralokortikoide, das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), die Chondroprotektiva sowie die Substanz Dimethylsulfoxid. Der Hauptteil der Arbeit befasst sich mit der Substanzklasse der Glukokortikoide. Die Daten sollen aus Publikationen und Fachliteratur extrahiert, kritisch evaluiert und in übersichtlicher Form in die bestehende Datenbank <http://www.clinipharm.ch> integriert werden.

Es werden die folgenden Substanzen berücksichtigt, wobei kursiv gedruckte Wirkstoffe zur Zeit in keinem, von Swissmedic (Schweizerisches Heilmittelinstitut) für die Veterinärmedizin zugelassenen Präparat, erhältlich sind:

Glukokortikoide:

- Hydrocortison
- *Cortison*
- *Prednison*
- Prednisolon
- Methylprednisolon
- Dexamethason
- Triamcinolon
- Flumethason
- Betamethason
- *Fluticason*
- *Beclomethason*
- Resocortol

Zudem wurde das Kapitel "Glukokortikoide" verfasst. Bezüglich allgemeingültigen pharmakologischen Daten über diese Wirkstoffklasse wird jeweils in den einzelnen Wirkstoffeinträgen auf dieses Kapitel verwiesen.

Mineralokortikoide:

- *Fludrocortison*
- *Desoxicorticosteron*

Adrenocorticotropes Hormon – ACTH

- *Corticotropin*
- *Cosyntropin*

Cortison, Prednison, die beiden zur Inhalation angewendeten Wirkstoffe Fluticason und Beclomethason sowie Fludrocortison sind zur Zeit nur in humanmedizinischen Präparaten erhältlich. Desoxicorticosteron ist in der Schweiz als Monopräparat ausser Handel. Auch Corticotropin und das synthetische Analogon Cosyntropin sind in der Schweiz nur als Humanpräparate erhältlich. Da diese Substanzen jedoch auch in der Veterinärmedizin angewendet werden und zudem pharmakologische Daten zur Verfügung stehen, wurden sie ebenfalls in die Datenbank integriert.

Chondroprotektiva:

- Hyaluronsäure
- Chondroitinsulfat

Glykosaminoglykane aus Muschelkalk werden in Ergänzungsfuttermitteln für Pferde und Hunde angeboten. Sie werden nicht als spezifische Wirkstoffe in dieser Dissertation erwähnt.

Zudem wurde im Rahmen dieser Dissertation die Substanz Dimethylsulfoxid in die Datenbank aufgenommen.

4. Material

4.1 Hardware

Workstation: Minitower

Intel Pentium IV, 2.8 GHz, 512 MB RAM
Betriebssystem: Microsoft Windows XP SP2
Netzwerkprotokolle: IPX, TCP/IP

Projektserver CliniPharm

IBM eServer, xSeries 220, Intel Pentium III, 800 MHz, 1024 MB RAM
Betriebssystem: Novell Netware 6.5 SP3
Netzwerkprotokolle: IPX, TCP/IP

Drucker

Tektronix Phaser 740 Plus
Xerox N2125 DP
Xerox Phaser 8200 DP

4.2 Software

Microsoft Office 97 SR1, Deutsch
PARADOX 4.5 für DOS
Mozilla 1.6
Microsoft Internet Explorer 6.0

4.3 Literaturdatenbanken

OVID

OVID Technologies, Inc. New York

Die Datenbank ist über das Rechenzentrum der Universität Zürich unter der folgenden Internetadresse zugänglich: <http://www.hbi.unizh.ch/ovidlogin.html>

PubMed

U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894

Diese Datenbank ist unter der folgenden Internetadresse zugänglich:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

5. Methoden

5.1. Datenverarbeitung

5.1.1 *Kriterien zur Auswahl der Wirkstoffe*

Es existiert eine grosse Anzahl diverser glukokortikoider Wirkstoffe. Viele davon werden nur in der Humanmedizin eingesetzt. Dementsprechend beziehen sich die verfügbaren Daten wie Indikationen, Dosierungen, Wechselwirkungen usw. vor allem auf die Anwendung beim Menschen.

Insbesondere das Fehlen von Dosierungsangaben verunmöglicht oft einen wissenschaftlich fundierten Einsatz eines Wirkstoffes in der veterinärmedizinischen Pharmakotherapie. Somit wurden in dieser Dissertation nur Wirkstoffe berücksichtigt, zu denen diesbezüglich detaillierte Angaben zur Verfügung stehen.

5.1.2 *Datenerhebung*

In einem ersten Schritt wurde Literatur zu den entsprechenden Wirkstoffen gesucht. Alle Daten wurden aus Publikationen und aktuellen Fachbüchern entnommen. Die Publikationen wurden mittels Internet-Literaturdatenbanken (PubMed-Datenbank, OVID-Literaturdatenbank) nach dem folgenden Schema durchsucht.

am Beispiel von Prednisolon und Pharmakologie

- prednisolone and pharmacology and dog
- prednisolone and pharmacology and cat
- prednisolone and pharmacology and horse
- prednisolone and pharmacology and cow

oder am Beispiel von Dimethylsulfoxid und Toxikologie

- dimethylsulfoxide and toxicity and dog
- dimethylsulfoxide and toxicity and cat
- dimethylsulfoxide and toxicity and horse
- dimethylsulfoxide and toxicity and cow

oder am Beispiel von Hyaluronsäure

- hyaluronic acid and dog
- hyaluronic acid and cat
- hyaluronic acid and dog

Der Merck Index und eine weitere Internetdatenbank – "Chemfinder" (<http://chemfinder.cambridgesoft.com>) – dienten vor allem dazu, Angaben zu chemischen Eigenschaften von Wirkstoffen zu suchen. Die Publikationen und Fachtexte wurden anschliessend mit fortlaufenden Identitätsnummern (z.B. #12345) versehen und als Literaturreferenz mit Angaben zum Autor, Titel der Publikation, Name und Ausgabe des Journals und, falls erhältlich mit dem Abstract in die Datenbank eingetragen.

5.1.3 Extraktion und Evaluation der Daten

In einem nächsten Schritt wurden die veterinärmedizinisch relevanten Informationen aus der gesammelten Literatur extrahiert und klinisch evaluiert. Anschliessend wurden die Daten den folgenden Rubriken zugeordnet:

- Chemie: chemische Eigenschaften, Lagerung/Stabilität, Kompatibilität
- Pharmakologie: Wirkungsort sowie Wirkungsmechanismus
- Pharmakokinetik: Absorption, Verteilung, Metabolismus, Elimination (Ausscheidung, Exkretion), Bioverfügbarkeit, Wirkungseintritt, Wirkungsdauer usw.
- Indikationen: Anwendungen in der Veterinärmedizin
- Dosierungen: allgemeine Hinweise zur Dosierung, Tierart und Applikationsart
- Kontraindikationen: Anwendungseinschränkungen
- Unerwünschte Wirkungen: lokale und systemische unerwünschte Wirkungen
- Toxizität: akute Toxizität, chronische Toxizität, Reproduktion (Embryo- und Fetotoxizität), Therapie bei Überdosierung
- Interaktionen: Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen

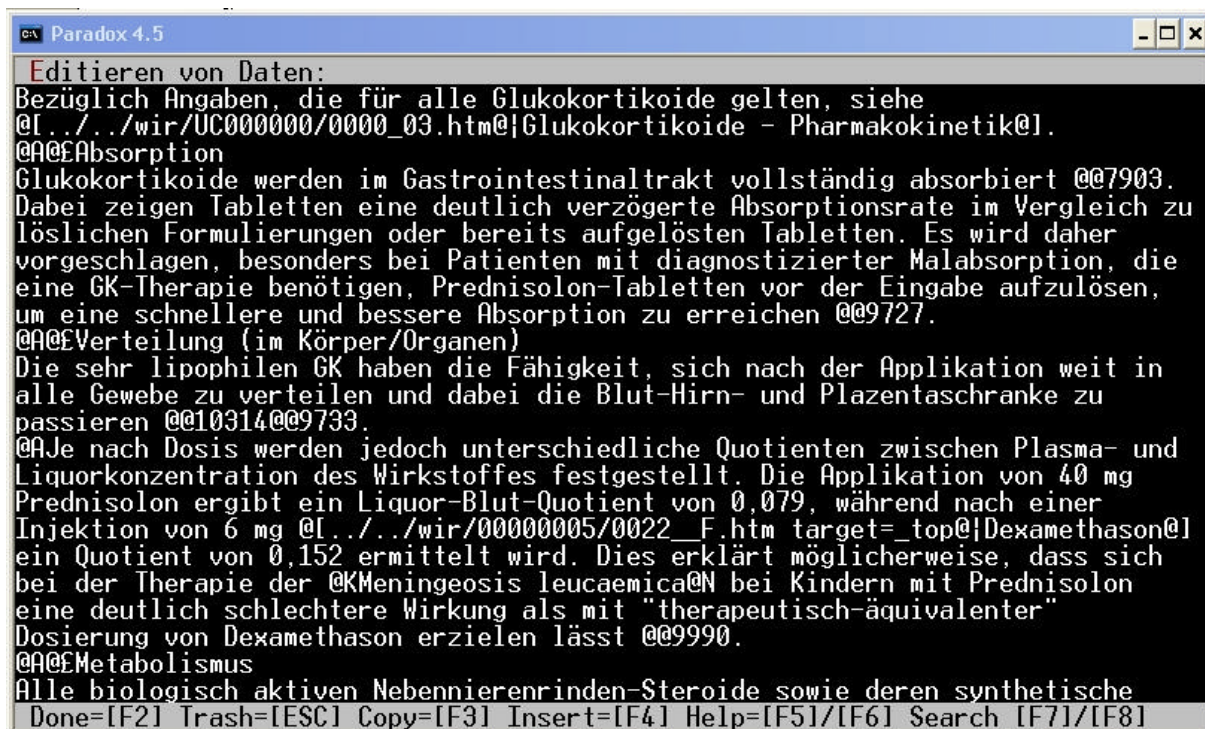
Aussagen, die wiederholt vorkamen und somit eindeutige Schlussfolgerungen zulassen, sowie Publikationen aus Journals mit höherem "Impact Factor" wurden stärker gewichtet. Wenn für einen Wirkstoff zu wenige veterinärmedizinische Daten zur Verfügung standen, wurden humanmedizinischen Publikationen erfasst.

5.1.4 Dateneingabe und Formatierung

Die klinisch evaluierten Daten wurden zunächst in Form eines Word-Dokuments verarbeitet. Jede Aussage wurde dabei mit der entsprechenden Identitätsnummer der Publikation (z.B. #12345) versehen. Diese Nummer verweist auf die entsprechende Referenz in der Literaturdatenbank und erscheint später im HTML-Format als anwählbarer Link. Zudem wurden in den Rohtext des Word-Dokuments spezifische Befehlssequenzen (Formatierungs-Tags) eingefügt. Anschliessend wurden die Textfelder in das Datenbankprogramm "Paradox" übertragen (vgl. Abbildung 1). Durch die zuvor in den Rohtext integrierten Befehlssequenzen wurden die Wirkstoffdaten nach der Übertragung in das Datenbankprogramm generiert, beziehungsweise übersetzt, und nach vordefinierten Layoutrichtlinien im HTML- oder auch im Word-Format dargestellt (vgl. Abbildung 2).

Dadurch entsteht eine einheitliche und benutzerfreundliche Formatierung, die dem Internetbenutzer ein schnelles und gezieltes Auffinden von Daten ermöglicht. Im selben Schritt (Generierung der Daten) wurden die Daten durch die zugeordnete Identitätsnummer mit der entsprechenden Referenz in der Literaturliteraturdatenbank verbunden (vgl. Abbildung 3).

Abbildung 1 Textbeispiel mit Formatierungsbefehlen im Datenbankprogramm "Paradox"; Textfeld: Pharmakokinetik von Prednisolon.



Dieser Text kann in ein HTML-Dokument (Abbildung 2) oder in ein Word-Dokument (Abbildung 5) exportiert werden. Bedeutung der Formatierungs-Tags:

@A	erzeugt 4 Punkte Abstand vor dem entsprechenden Absatz
@£	erzeugt einen Titel
@U	erzeugt einen Untertitel
@N	Normaldruck (d.h. Formatierung hier beenden)
@@12345	Literaturreferenz

Soll ein Wort als Link beispielsweise zu Dexamethason dargestellt werden, kann die folgende Befehlssequenz eingegeben werden:

```
@[../..../wir/00000005/0022__F.htm target=_top@|Dexamethason@].
```

Nach dem Export des Textes in ein HTML-Dokument erscheint das Wort "Dexamethason" als anwählbarer Link, der den User nach dem Anklicken mit dem entsprechenden Wirkstoffeintrag von Dexamethason verbindet (Abbildung 4).

Abbildung 2 Der Text aus dem Datenbankprogramm "Paradox", wie er als HTML-Dokument dargestellt wird.



Aus den Formatierungs-Tags wurde das entsprechende Layout generiert. Die Referenznummern mit den entsprechenden Literaturreferenz-Tags (z.B. @@12345) wurden mit den entsprechenden Referenzen (z.B. Tse 1977) in der Literaturdatenbank verbunden. Zudem erscheint "Tse 1977" nun als anwählbarer Link.

Abbildung 3

Durch Anwählen des Links "Tse 1977" gelangt der Anwender direkt zur entsprechenden Referenz in der Literaturodatenbank.

clini
CliniPharm CliniTox

Tse 1977

CliniPharm Literaturreferenz

Prednisolon
Index/Suchen
Chemie
Pharmakologie
Pharmakokinetik
Indikationen
Dosierungen
Kontraindikationen
Unerwünschte Wirk.
Toxizität
Interaktionen
Toleranz-/Grenzwerte
Präparate

Tse FL & Welling PG:
Prednisolone bioavailability in the dog.
J Pharm Sci 66(12): 1751-1754, 1977

ISSN: 0022-3549

Abstract

With a fasted dog as an animal model, the bioavailability and pharmacokinetics of prednisolone were studied following rapid intravenous injection and oral dosing of a prednisolone sodium phosphate solution and also following oral doses of prednisolone as tablets and a slurry. Hydrolysis of the phosphate ester to prednisolone in the body is extremely rapid and complete, thus permitting accurate calculation of the distribution volume of prednisolone. Enteral absorption of prednisolone from a slurry is superior to that from prednisolone tablets and from a prednisolone sodium phosphate solution. Reduced absorption from tablets, compared to the slurry, is probably due to tablet disintegration characteristics; reduced absorption from the solution is probably due to poor membrane permeability of the ionized drug. Information obtained from a single animal may indicate the need for expanded studies in humans.

©2003 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zurich, Schweiz
Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 4 Durch Anwählen des Links "Dexamethason" (vgl. Abbildung 2) gelangt der Anwender direkt zur Hauptseite des Wirkstoffeintrags von Dexamethason.

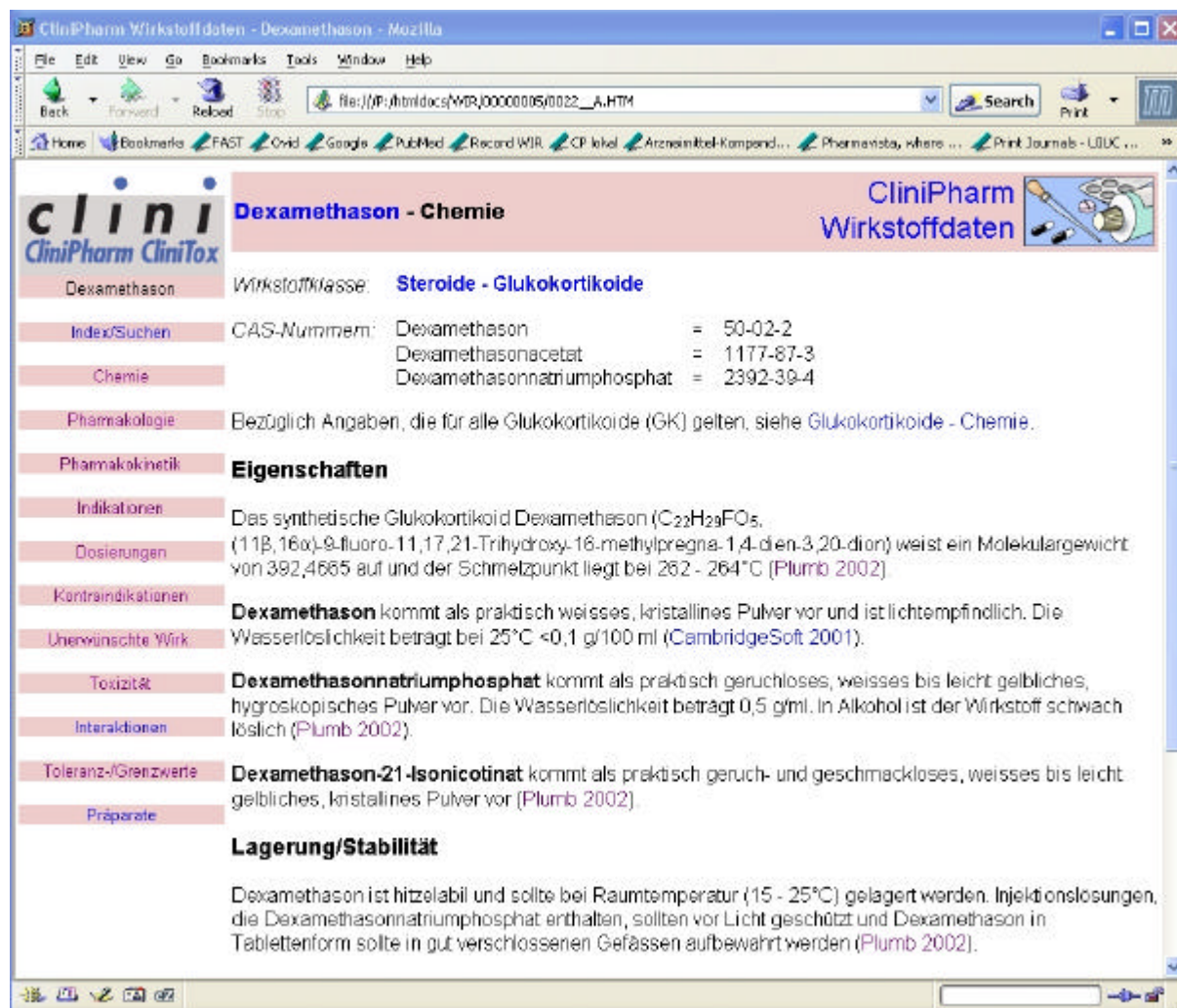


Abbildung 5 Der gleiche Text wie in Abbildung 1 und 2 als Word-Dokument nach dem Export aus dem Datenbankprogramm "Paradox".



6. Wirkstoffgrundlagen*

6.1 Kortikosteroide : körpereigene Hormone

Die Nebennierenrindenhormone oder die Kortikosteroide sind Steroidhormone mit 21 C-Atomen und werden anhand ihrer biologischen Wirkung in drei Gruppen eingeteilt: Glukokortikoide, Mineralokortikoide und Androgene. Diese Kortikosteroidgruppen werden überwiegend in einer von drei verschiedenen Zonen der Nebennierenrinde gebildet:

Glukokortikoide	Zona fasciculata
Mineralokortikoide	Zona glomerulosa
Androgene	Zona reticularis

Die **Androgene** gehören zu den männlichen Geschlechtshormonen, die hauptsächlich im männlichen Hoden gebildet werden. Das wichtigste in der Nebennierenrinde gebildete Androgen ist das Dehydroepiandrosteron (DHEA). Die Androgene werden in dieser Dissertation nicht berücksichtigt.

6.2 Physiologie der Glukokortikoide

Zu den **Glukokortikoiden** (der Name kommt von der Wirkung auf den Glukosestoffwechsel) wird im pharmakologischen Sinn eine grosse Anzahl von Substanzen gezählt. Es handelt sich um Derivate oder direkte Abkömmlinge des körpereigenen Hormons Cortisol beziehungsweise Hydrocortison (Synonyme). Cortisol ist bei den meisten Haustieren und beim Menschen das wichtigste endogene Glukokortikoid. Das wichtigste Glukokortikoid bei Kaninchen, Maus und Ratte ist das Corticosteron. Diese Hormone werden unter der Kontrolle von CRH (Corticotropin-releasing Hormon) und ACTH (adrenocorticotropes Hormon) in der Nebennierenrinde aus Cholesterol gebildet. Eine Erhöhung der Plasmacortisolspiegel führt zur Hemmung der CRH- und ACTH-Ausschüttung (negativer Feedback). Im Gegensatz dazu führen niedrige Plasmacortisolspiegel zu einer vermehrten Freisetzung von CRH und ACTH und folglich zur vermehrten Synthese von Cortisol. Die Biosynthese des Cortisols erfolgt rasch: Bereits zwei Minuten nach Stimulation der Nebennierenrinde durch ACTH erscheinen Glukokortikoide in der peripheren Blutzirkulation.

Die tägliche Sekretionsrate unter Normalbedingungen (Stressfreiheit) liegt bei den meisten Spezies bei 1 mg/kg/Tag; beim Menschen werden tägliche Sekretionsraten im Bereich von 25 bis 35 mg beschrieben. Einige Spezies (z.B. Schwein und Pferd) weisen ein zirkadianes Sekretionsmuster auf. Bei Hunden und Katzen konnte kein zirkadianer Rhythmus festgestellt werden. Beim Hund beispielsweise können pro Tag mehrere Peaks in der ACTH- und somit auch in der Cortisolproduktion gemessen werden. Die Cortisolsekretion wird durch verschiedene Faktoren wie Haltung, Einsatz des Tieres oder die Adaptation an eine Situation (z.B. Stress) entscheidend beeinflusst.

*Für Referenzen im Kapitel "Wirkstoffgrundlagen" wird auf die entsprechenden Werkstoffeinträge (www.clinipharm.ch) verwiesen.

Eine intakte Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse ist lebensnotwendig für die sogenannte Allostase, d.h. die ständige Adaptation an die Umwelt (z.B. Tag-Nacht-Rhythmus, Temperaturwechsel, Aggression, Infektion usw.). Zudem haben Glukokortikoide eine vitale Funktion bei der Regulation des Gefäßtonus, der endothelialen Integrität und der Kapillarpermeabilität. In Stressituationen wird neben dem Nervensystem (insbesondere Sympathikus) und dem Immunsystem auch die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse aktiviert.

6.3 Vom Hormon zum pharmakologischen Wirkstoff

Der Beginn der Erfolgsgeschichte der Glukokortikoide liegt im Jahre 1948. Der Rheumatologe Dr. Ph. Hench setzte zum ersten Mal das Nebennierenrinden-Hormon Cortison bei einer an chronischer Polyarthritis leidenden Patientin ein und entdeckte die antiphlogistische Eigenschaften dieses Wirkstoffes. Somit wurde erstmals eine körpereigene Substanz nicht zur Deckung eines Defizit, sondern als pharmakologische Substanz eingesetzt. Hench erhielt zusammen mit weiteren beteiligten Forschern für diese Entdeckung 1950 den Nobelpreis für Physiologie und Medizin.

6.4 Wirkungsmechanismus der Glukokortikoide

Glukokortikoide wirken über drei Wirkungsmechanismen: ein genomischer, ein nicht-genomischer und ein unspezifischer Mechanismus.

6.4.1 Genomischer Mechanismus

Diese Wirkstoffe greifen positiv oder negativ in die Regulation der Transkription verschiedener Gene ein. Wird die Transkription stimuliert, spricht man von "**Transaktivierung**", im Falle der Transkriptionshemmung von "**Transrepression**".

Glukokortikoide binden an einen zytoplasmatischen Glukokortikoid-Rezeptor, der in praktisch allen Zellen des Körpers exprimiert wird. Nach der Translokation in den Zellkern bindet der Glukokortikoid-Rezeptorkomplex direkt an bestimmte Regionen der DNA. Gene, deren Transkription induziert wird (Bindung des Glukokortikoid-Rezeptorkomplexes führt zur Transaktivierung), sind mit "glucocorticoid response elements" (GRE) assoziiert. GRE sind spezifische DNA-Sequenzen, die sich in Promotorregionen für steroidabhängige Gene befinden. Gene, deren Transkription inhibiert wird (Transrepression), sind einerseits mit "negativen GRE" (nGRE) assoziiert. Andererseits wird die Transkription durch die Interaktion des Glukokortikoid-Rezeptorkomplexes mit anderen, an die DNA gebundenen Transkriptionsfaktoren, z.B. activating protein-1 (AP-1) oder nuclear factor kappa B (NFκB) gehemmt. Somit kann sowohl die direkte (über GRE und nGRE) als auch die indirekte Bindung (via NFκB, AP-1) des Glukokortikoid-Rezeptorkomplexes an die DNA zur Hemmung oder zur Aktivierung der Transkription Glukokortikoid-abhängiger Gene führen. Dieser Mechanismus wird auch "klassischer Mechanismus" bezeichnet.

NF κ B sowie AP-1 sind entscheidend an der Aktivierung immunregulatorischer Gene beteiligt. Die Hemmung von NF κ B/AP-1 führt zur Transrepression von Genen, die diverse Zytokine (z.B. Interleukine) und Zelloberflächen-Moleküle (z.B. E-Selectin) kodieren. Diese Gene sind sowohl bei der Entstehung von Entzündungen, von vielen Krankheiten mit chronischer Aktivierung des Immunsystems (Asthma, inflammatory bowel disease – IBD) als auch von Autoimmunerkrankungen (Rheumatoide Arthritis, Multiple Sklerose), von zentraler Bedeutung.

Beispiele für "Transaktivierung"	Pharmakologischer Effekt
<ul style="list-style-type: none"> - Induktion von Leberenzymen <i>Phosphoenolpyruvatkinase</i> <i>Tyrosinaminotransferase</i> 	Glukoneogenese, Steigerung der Glukosekonzentration im Blut
<ul style="list-style-type: none"> - Induktion von Muskelenzymen <i>Myostatin</i> 	Hemmung des Muskelaufbaus; beim Muskelschwund mitbeteiligt
<ul style="list-style-type: none"> - Induktion von Lipocortin 1 	Hemmung der Phospholipase A ₂ , reduzierte Synthese von Entzündungsmediatoren
	Hemmung der CRH- sowie ACTH-Freisetzung; reduzierte Cortisol-synthese in der Nebennierenrinde
Beispiele für "Transrepression"	Pharmakologischer Effekt
<ul style="list-style-type: none"> - Hemmung der POMC-Gene (POMC: Proopiomelanocortin) 	Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenachse
<ul style="list-style-type: none"> - Hemmung von NFκB / AP-1 	Hemmung der Zytokin-Synthese, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - tumor necrosis factor α (TNF-α) - Interleukine (z.B. IL-1, IL-2) reduzierte Expression von Zell-Oberflächenmolekülen, z.B. <ul style="list-style-type: none"> - E-Selectin - IL-2-Rezeptoren

Die Glukokortikoid-induzierte Hemmung der transkriptionellen Aktivität von NFκB beziehungsweise AP-1 wird für die umfassende antiinflammatorische und immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide verantwortlich gemacht.

Sowohl die Transrepression als auch die Transaktivierung sind Proteinsynthese-abhängige Mechanismen. Dies hat zur Folge, dass die entsprechenden pharmakologischen Effekte (Immunsuppression, Entzündungshemmung, Glukoneogenese) nicht unmittelbar nach der Applikation des Wirkstoffes, sondern mit einer gewissen Verzögerung eintreten.

6.4.2 Nicht-genomischer Mechanismus

Der unmittelbar nach der Applikation ersichtliche therapeutische Nutzen der Glukokortikoide wird nicht durch die Induktion oder Hemmung der Transkription spezifischer steroidabhängiger Gene vermittelt. Dafür wird ein alternativer, nach der Applikation innerhalb von wenigen Minuten eintretender Mechanismus verantwortlich gemacht. Die Bindung des Glukokortikoids an seinen Rezeptor führt zur Aktivierung von verschiedenen Signal-Transduktionsmechanismen oder second-messenger-Systemen (z.B. Ca^{++} -abhängige Proteinkinase). Für einige dieser rasch eintretenden Effekte wird die Mitbeteiligung eines zellmembranständigen Glukokortikoid-Rezeptors (modifizierte Form des klassischen zytoplasmatischen Rezeptors) beschrieben. Pharmakologische Effekte für diesen Mechanismus sind beispielsweise die positiv inotropen Effekte auf das Herz sowie die rasch eintretende inhibierenden Effekte auf die ACTH-Freisetzung.

6.4.3 Unspezifischer Mechanismus

Insbesondere in sehr hohen Dosierungen (z.B. intraartikuläre Applikation von Glukokortikoiden) treten unspezifische Effekte auf, indem Glukokortikoide direkt mit der Zellmembran auf physikochemische Weise interagieren. Dieser Mechanismus wird unter anderem für die Glukokortikoid-induzierte Stabilisierung von Zellmembranen, die Erhöhung der osmotischen Resistenz von Zellen sowie den Schutz vor posttraumatischer Lipidperoxidation verantwortlich gemacht.

6.5 Einsatz der Glukokortikoide in der Veterinärmedizin

Glukokortikoide sind sehr potente Entzündungshemmer. Ihre antiinflammatorische Wirkung ist stärker und umfassender als jene nicht-steroidaler Antiphlogistika (NSAID). Zudem wirken die Glukokortikoide immunsuppressiv. Die Kombination dieser zwei Eigenschaften erklären den sehr häufigen und breiten Einsatz dieser Wirkstoffe in der Veterinärmedizin.

Die Symptome akuter sowie chronischer **Entzündungen** verschiedenster Ursachen können durch Glukokortikoide sehr effizient supprimiert werden. Insbesondere die Symptome von nicht-infektiösen Entzündungen des Bewegungsapparats (Periostitis,

Osteoarthritis, Tendovaginitis, Diskopathie usw.), Entzündungen der Haut und Hautanhangsorgane (Dermatitis, Otitis externa), sowie von entzündlichen

Augenerkrankungen können durch die potente antiinflammatorische Aktivität dieser Substanzen unterdrückt werden. Bei Infektionskrankheiten, insbesondere bei septischen Prozessen, sollten Glukokortikoide nur in lebensbedrohlichen Situationen (vitale Indikationen) und in Kombination mit einer erregerspezifischen und lückenlosen chemotherapeutischen Behandlung angewendet werden. Der Einsatz bei septischen Prozessen auf Grund der immunsuppressiven Wirkung der Glukokortikoide ist kontrovers. Es wird erwähnt, dass die Verabreichung dieser Wirkstoffe nur bei schweren akuten Entzündungen oder in Form einer kurzfristigen Therapie vertretbar ist.

Die immunsuppressive Wirkung der Glukokortikoide wird zur Behandlung von **Allergien** (Futtermittelallergie, Sommerexzem des Pferdes, Flohallergie usw.) sowie von **Immunerkrankungen** (autoimmunbedingte hämolytische Anämie, idiopathische Thrombozytopenie, immunbedingte Enteritis, usw.) genutzt. Es handelt sich oft um Erkrankungen, die eine längere, teils auch lebenslängliche Therapie erfordern. Bei der Langzeittherapie mit Glukokortikoiden ist aber das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen am grössten. Durch die Anwendung der "alternierenden Langzeittherapie" kann das Ausmass der unerwünschten Wirkungen drastisch gesenkt werden. Dabei wird der Patient nur jeden zweiten Tag mit einem mittellang wirkenden, oral applizierten Wirkstoff (z.B. Prednisolon) behandelt.

In der Form einer kurzzeitigen Zusatztherapie mit Glukokortikoiden – nach Volumenersatz, Sauerstofftherapie, Administration vasoaktiver Substanzen wie Sympathomimetika – kann die Mortalität potentiell fatal endender Krankheitszustände wie akuter allergischer **Notfälle** (z.B. Anaphylaxien), Schock, lebensbedrohlichem Asthma, Schlangenbisse, akuter Wirbelsäulentraumata oder Ödeme des Zentral-Nerven-Systems gesenkt werden.

Die Therapie der Nebennierenrindeninsuffizienz unterscheidet sich grundlegend von der pharmakodynamischen Therapie (Entzündungshemmung, Immunsuppression). Es handelt sich um einen Mangel eines körpereigenen Hormons, der durch exogene **Substitution** aufgehoben wird. Die Nebennierenrindeninsuffizienz stellt eine eindeutige Indikation zur Therapie mit Glukokortikoiden dar.

Weitere mögliche Indikationen sind die Behandlung lymphatischer Neoplasien (Lymphosarkom) und die Geburtseinleitung (Wiederkäuer) beziehungsweise die Auslösung eines Abortes. Im Fall der Hyperkalzämie (z.B. idiopathische Hyperkalzämie bei der Katze) und der primären Ketose des Rindes kommen Glukokortikoide in Form einer Zusatzbehandlung zum Einsatz.

6.6 Unerwünschte Wirkungen der Glukokortikoidtherapie

Glukokortikoide sind sehr potente Wirkstoffe. Bereits kleinste Mengen dieser Substanzen greifen in die Regulation der Homöostase von Cortisol ein. Insbesondere eine Langzeittherapie mit diesen Substanzen kann fatale Folgen haben. Eine strenge Indikation sowie die ständige Abwägung von Nutzen und Risiko der Behandlung sind daher notwendig.

Die zahlreichen unerwünschten Nebenwirkungen lassen sich mit den pharmakologischen Effekten der Glukokortikoide erklären. Hauptsächlich betroffen sind:

Intermediärstoffwechsel:

Hautatrophie, Muskelschwund, verzögerte Wundheilung, diabetogene Wirkung, Glukoseintoleranz, Osteoporose

Endokrines System:

ACTH-Suppression, Atrophie der Nebennierenrinde, Geburtsauslösung

Elektrolyt- und Wasserhaushalt:

Polyurie, Polydipsie, Natriumretention, Ödembildung, Hypertension

Immunsystem:

Immunsuppression, Infektionsrisiko, Verschlimmerung unerkannter Infektionen (Mykosen, virale Infektionen, Parasitosen)

Weitere unerwünschte Nebenwirkungen der Glukokortikoide sind: Magen-Darm-Ulzera (insbesondere bei gleichzeitiger Verabreichung mit nicht-steroidalen Entzündungshemmern), Wachstumsverzögerung von Jungtieren, Hufrehe, Erniedrigung der Krampfschwelle, Thromboseneigung, Glaukom, Katarakt, Hepatopathie und Pankreatitis.

6.7 Pharmakologie der Mineralokortikoide

Wie die Glukokortikoide gehören die Mineralokortikoide zu den Nebennierenrinden-hormonen. Ihre physiologische Funktion besteht darin, den Wasser- und den Elektrolythaushalt zu regulieren. Die wichtigsten endogenen Mineralokortikoide sind Aldosteron und dessen Vorstufe 11-Desoxycorticosteron. Die folgende Aufzählung fasst die für diese Substanzklasse charakteristischen pharmakologischen Wirkungen zusammen:

- gesteigerte Rückresorption von Natriumionen im proximalen und distalen Nierentubulus und folglich Zunahme des Extrazellulärvolumens
- gesteigerte Ausscheidung von Kalium-, Wasserstoff- und Ammoniumionen
- Steigerung der glomerulären Filtrationsrate
- Hemmung der Wasserdurchlässigkeit der distalen Tubuli

6.7.1 Wirkungsmechanismus der Mineralokortikoide

Die Wirkung der Mineralokortikoide kommt durch die Bindung des Wirkstoffes an Mineralokortikoidrezeptoren zustande, die im Zytoplasma u.a. in epithelialen Zellen der Niere, des Kolons und der Speichel- und Schweissdrüsen sowie in nicht-epithelialen Zellen des Hirns und des Herzens vorkommen. Wie der Glukokortikoidrezeptor stellt der Mineralokortikoidrezeptor einen durch Bindung eines Liganden aktivierten Transkriptionsfaktor zur Proteinsynthese dar (vgl. genomischer Mechanismus der Glukokortikoide). Somit aktivieren Mineralokortikoide die Synthese

spezifischer, für die Natriumrückresorption essentieller Membranproteine, z.B. Teile der Natrium/Kalium-ATPase. Mineralokortikoide induzieren zudem in den Tubuluszellen der Niere nach der Bindung an ihren Rezeptor innerhalb von Minuten eine Reihe von Prozessen im Zytoplasma, die zur Aktivierung des apikalen Natrium-Kanals führen. Der daraus resultierende erhöhte Natrium-Einstrom in die Zelle führt seinerseits zur Aktivitätssteigerung des Natrium-Protonen-Austauschers und somit zum Anstieg des intrazellulären pH's sowie zur Stimulation des basolateralen ATP-abhängigen Kaliumkanals. Eine Steigerung der Natrium-Absorption sowie eine vermehrte Ausscheidung von Protonen und Kalium in den Urin sind die Folge. Da dieser rasch eintretende Effekt nicht von der Proteinsynthese abhängig ist, wird er auch schneller, nicht-genomischer Mechanismus genannt (vgl. nicht-genomischer Mechanismus der Glukokortikoide). Wie bei den Glukokortikoiden wird die Mitbeteiligung eines zur Zeit noch nicht definitiv nachgewiesenen, membranständigen Rezeptors diskutiert.

6.7.2 Einsatz der Mineralokortikoide in der Veterinärmedizin

In der Veterinärmedizin werden im wesentlichen Fludrocortison sowie Desoxycorticosteron verwendet. Fludrocortison weist im Gegensatz zu Desoxycorticosteron, welches nur mineralokortikoide Wirkungen zeigt, zusätzlich eine wesentliche glukokortikoide Aktivität auf. Diese ist im Vergleich zu Hydrocortison 10 – 15 stärker ausgeprägt; die mineralokortikoide Aktivität ist ungefähr 125-mal stärker. Klinisch wird Fludrocortison aber nur wegen der mineralokortikoiden Wirkung eingesetzt. Das endogene Mineralokortikoid Desoxycortison ist ca. 50-mal schwächer wirksam als Aldosteron, das potenteste natürliche Mineralokortikoid. Aldosteron seinerseits hat wegen seiner kurzen Halbwertszeit als Arzneimittel keine Bedeutung erlangt.

Die klassische Indikation für den Einsatz der Mineralokortikoide ist der Hypoadrenokortizismus oder die Nebennierenrindeninsuffizienz. Fludrocortison wird in Tablettenform als Fludrocortisonacetat und Desoxycorticosteron wird als Desoxycorticosteronpivalat (DOCP) in Form einer wässrigen Injektionssuspension eingesetzt.

6.8 Pharmakologie von ACTH (adrenocorticotropes Hormon)

ACTH wird zur Funktionsprüfung der Nebennierenrinde in der Form eines ACTH-Stimulationstests verwendet. Es werden zwei verschiedene Wirkstoffe angewendet: Corticotropin, das natürliche ACTH, ist ein aus 39 Aminosäuren bestehendes Polypeptid. Cosyntropin ist das synthetische Analog zum natürlichen ACTH. Es entspricht den ersten 24 Aminosäuren von ACTH, welche für die biologische bzw. pharmakologische Wirkung verantwortlich sind. Der Vorteil des synthetischen Wirkstoffes ist das reduzierte Risiko für allergische Reaktionen, die bei der Anwendung bei verschiedenen Tierarten auftreten könnten.

6.8.1 Wirkungsmechanismus von ACTH

ACTH stimuliert die Nebennierenrinde (Zona fasciculata) und somit die Synthese und die Ausschüttung endogener Glukokortikoide; bei Primaten und Haussäugetieren wird primär Cortisol, bei Kaninchen, Maus und Ratte Corticosteron gebildet. Die Freisetzung von ACTH steht unter dem Einfluss des Corticotropin-releasing-Hormons (CRH) aus dem Hypothalamus und der Serum-Cortisol-Konzentration. Erhöhte Cortisol-Blutspiegel führen zu einer Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse (negativer Feedback). Lipocortin-1, ein antiinflammatorisches Regulatorprotein, ist für den negativen Feedback auf den Hypothalamus und die Hypophyse mitverantwortlich, indem es die Freisetzung von CRH aus Zellen im Hypothalamus und ACTH aus Zellen im Hypophysenvorderlappen hemmt. Dieser negative Feedback verläuft in zwei Phasen: die schnelle Phase erfolgt beim Anfluten des Glukokortikoids, vermutlich durch Hemmung der Sekretion von CRH und ACTH, die verzögerte Phase durch Hemmung der Synthese von ACTH.

Sowohl endogene als auch exogen applizierte Glukokortikoide führen zu einer Suppression der ACTH-Freisetzung. Es resultiert eine reduzierte Cortisolsynthese und bei der länger dauernden Glukokortikoid-Therapie eine Atrophie der Nebennierenrinde.

6.8.2 Einsatz von ACTH in der Veterinärmedizin: der ACTH-Stimulationstest

Mit dem ACTH-Stimulationstest wird die Nebennierenrinde maximal stimuliert, um anschliessend deren Kapazität zur Cortisolsynthese zu messen. Dieser Test wird primär zur Diagnose oder zum Ausschluss eines Hypoadrenokortizismus verwendet. Er kann zudem zur Diagnose des Hyperadrenokortizismus eingesetzt werden.

6.9 Pharmakologie von Dimethylsulfoxid (DMSO)

Dimethylsulfoxid (DMSO) wurde erstmals 1867 durch Saitzeff synthetisiert. DMSO wurde als industrielles Lösungsmittel, insbesondere für verschiedene Gase wie z.B. Acetylen, Farben und Lacke, verwendet. Jacob et al. waren im Jahr 1963 die ersten, die über den therapeutischen Nutzen von DMSO berichtet haben. In den Medien erhielt DMSO Mitte der 60er Jahre sogar den Ruf einer "Wunderdroge". Die meisten Wirkungen können hauptsächlich auf folgende Eigenschaften von DMSO zurückgeführt werden:

- Radikalfänger
- Entzündungshemmer
- fördert die Absorption, Penetration und Translokation anderer Stoffe durch biologische Membranen

Die z.B. durch Ischämien entstehenden Hydroxylradikale werden durch DMSO, Sauerstoff-Radikale durch seinen Metaboliten Dimethylsulfid (DMS) abgefangen. Die Eigenschaft von DMSO und DMS, als Radikalfänger zu agieren, wird für viele weitere

pharmakologische Effekte wie Entzündungshemmung, Schutz vor ionisierender Strahlung sowie Analgesie teilweise oder direkt verantwortlich gemacht. Sauerstoffradikale entstehen u.a. durch Bakterien, ionisierende Strahlung, Gewebetraumata und Entzündungsprozesse. Daneben wird insbesondere dessen Wirkung als Schleppersubstanz oder Carrier (verbesserte Löslichkeit des Wirkstoffes) ausgenutzt. Als amphiphile Substanz mit sowohl lipophilen als auch mit hydrophilen Eigenschaften penetriert DMSO sehr leicht durch die Haut und biologische Membranen (Membranen von Zellen und Zellorganellen, Blut-Hirn-Schranke).

6.9.1 Einsatz von DMSO in der Veterinärmedizin

Zur Zeit ist diese Substanz in der Schweiz nur in Kombinationspräparaten zur topischen Applikation zugelassen. Diese Arzneimittel enthalten beispielsweise Antibiotika (z.B. Chloramphenicol), Antiparasitika, Lokalanästhetika (z.B. Lidocain) oder entzündungshemmende Wirkstoffe (z.B. Dexamethason). Das Indikationsgebiet der entsprechenden Präparate wird im Wesentlichen durch diese Wirkstoffe definiert. Insbesondere akut entzündliche Erkrankungen des Bewegungsapparates (Verstauchungen, Zerrungen), lokale Entzündungen und Ödeme nach traumatischen Verletzungen (Zitzenverletzungen, schlecht heilende Wunden) oder entzündliche Erkrankungen des äusseren Gehörgangs können behandelt werden.

DMSO wird in der Pferdemedizin auch zur Behandlung von Ischämien im Darmbereich (z.B. nach Kolik), Duodenitis und proximaler Jejunitis eingesetzt. Hierzu wird die Substanz in Form einer 10%-igen Lösung langsam intravenös appliziert. Obwohl davon abgeraten wird, DMSO intravenös zu applizieren (in der Schweiz hierzu nicht zugelassen), scheint diese Behandlungsform beim Pferd relativ sicher zu sein. In diesem Zusammenhang wird die Eigenschaft des DMSO als Radikalfänger und Entzündungshemmer genutzt.

Der Einsatz von Dimethylsulfoxid in der Veterinärmedizin ist jedoch umstritten. Die pharmakologischen Effekte und der klinische Nutzen müssten erst noch aufgezeigt werden.

6.10 Pharmakologie der Chondroprotektiva

6.10.1 Hyaluronsäure

Die Hyaluronsäure ist ein natürlicher Bestandteil von Bindegewebe, Gelenksknorpel, Synovia, Glaskörper und Nabelstrang. Die Oberflächen von Gelenksknorpel sind mit einer dünnen Schicht eines Hyaluronsäure-Proteinkomplexes überzogen. Hier dient Hyaluronsäure der Pufferung und Schmierung der Gelenksflächen sowie der Reduktion des Influxes von Proteinen und Zellen ins Gelenk.

Man hat festgestellt, dass in der Synovialflüssigkeit von Menschen und von Rennpferden, die an Osteoarthritis leiden, die Konzentration hochmolekularer Hyaluronsäure (HS) vermindert ist. Die beobachtete Reduktion der Viskosität wurde

mit der Depolymerisation von Hyaluronsäuremolekülen und dem Verdünnungseffekt des entzündungsbedingten Gelenkergusses assoziiert. Es wurde darauf die Hypothese formuliert, dass intraartikuläre Injektionen von Hyaluronsäure die Funktion derart veränderter Gelenke verbessern würde. In zahlreichen klinischen Versuchen wurde aufgezeigt, dass insbesondere die hochmolekulare Form dieser Substanz positive Effekte auf Strukturen im Gelenk ausübt und zu einer klinischen Verbesserung der Symptome einer Arthritis führen kann.

Es gibt Hinweise darauf, dass Hyaluronsäure unter anderem zu folgenden pharmakologischen Effekten führt:

- Reduktion von schädlichen Metalloproteasen
- Reduktion der Chemotaxis und Proliferation von Entzündungszellen (z.B. Makrophagen, Lymphozyten)
- reduzierte Freisetzung von Entzündungsmediatoren (z.B. Prostaglandin E₂, Leukotrien, Interleukin-1 β)
- Abfangen von freien Radikalen (z.B. Sauerstoffradikale)
- verbesserte Gleitfähigkeit der synovialen Strukturen

Die positiven klinischen Effekte intraartikulär applizierter Hyaluronsäure sind jedoch schwer objektivierbar. Die Verbesserung einer Lahmheit kann auch auf die Entnahme der vermehrten Synovia im entzündeten Gelenk und im Fall von Pferden auf die Boxenruhe während der Therapie zurückgeführt werden. Durch mehrfache intraartikuläre Injektionen vergrößert sich zudem das Risiko einer septischen Arthritis.

Insbesondere aus humanmedizinischen Studien ist jedoch zu entnehmen, dass die wiederholte intraartikuläre Injektion von Hyaluronsäure zu einer Linderung der klinischen Symptome der Osteoarthritis führen kann. Unter der Voraussetzung einer nach den Regeln der Asepsis durchgeführten intraartikulären Injektion kann von einem positiven therapeutischen Nutzen dieser Behandlung ausgegangen werden.

6.10.2 Sulfatierte Glykosaminoglykane

Typische Vertreter dieser Wirkstoffgruppe sind Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester, z.B. Chondroitinsulfat. Diese Verbindungen sind wie die Hyaluronsäure Bestandteile des Gelenkknorpels. Die folgenden pharmakologischen Wirkungen werden erwähnt:

- Inhibition degenerativer Enzyme, z.B. Metalloproteinasen
- Förderung des Knorpelwiederaufbaus, z.B. durch Stimulation der Glykosaminoglykansynthese
- Erhöhung der Viskosität der Synovialflüssigkeit
- Inhibition der Interleukin-1 induzierten Kollagen Typ II Degeneration

Chondroitinsulfat wird sowohl zur Behandlung also auch zur Prophylaxe nichtinfektiöser, degenerativer arthrotischer Erkrankungen bei Pferden und Hunden eingesetzt.

Den mehrheitlich zu positiven Resultaten führenden in vitro Versuchen stehen jedoch teils zu widersprüchlichen Ergebnissen führende sowie auf der Subjektivität von Klinikern beruhende, klinische Studien gegenüber. Zudem wird erwähnt, dass Mängel im Design von Studien (z.B. kleine Versuchsgruppen, keine Kontrollgruppen, Befangenheit der Autoren usw.), welche die Effekte dieser Verbindungen untersuchten, zu schwer interpretierbaren Resultaten führten. Besonders nach der oralen Verabreichung von Chondroitinsulfat wird dessen pharmakologische Wirkung auf Grund von Abbauprozessen des Wirkstoffs im Gastrointestinaltrakt (hoher first pass Effekt) von gewissen Autoren als fraglich eingestuft. Die kombinierte Verabreichung verschiedener Chondroprotektiva (z.B. Chondroitinsulfat mit Glykosaminoglykanen) erscheint indes sinnvoll zu sein und soll zu positiven klinischen Resultaten führen.

7. Resultate

7.1 Anwendung der Datenbank

Auf der Institutshomepage <http://www.vetpharm.unizh.ch> findet die Anwenderin und der Anwender Links zur klinischen Pharmakologie und Toxikologie. Unter "CliniPharm/CliniTox" sind die einzelnen Bereiche des Projektes abrufbar: Tierarzneimittelkompendium (<http://www.tierarzneimittel.ch>), Wirkstoffdatenbank (<http://www.clinipharm.ch>), Veterinärprodukte, Toxikologie und Giftpflanzen (<http://www.clinitox.ch>) sowie Informationen zum Projekt. Durch Anwählen des Links "Wirkstoffdaten" oder direkt via <http://www.clinipharm.ch> gelangt der User auf die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank (Abbildung 6).

Abbildung 6 Hauptseite der Wirkstoffdatenbank CliniPharm



Die Hauptseite der Wirkstoffdatenbank bietet viele mögliche Suchfunktionen. Ist der Wirkstoff bekannt, kann dieser entweder direkt in das Feld "Wirkstoff suchen" eingegeben oder er kann mit alphabetischen Wirkstofflisten (Wirkstoffliste, Liste der Wirkstoffklassen) gesucht werden. Falls der Anwender den Wirkstoff aufgrund einer spezifischen Indikation (z.B. Augenerkrankung), des Alters oder des Geschlechts des Tieres oder einer bestimmten Applikationsart sucht, steht ihm die "Multiparametrische Suche" zur Verfügung.

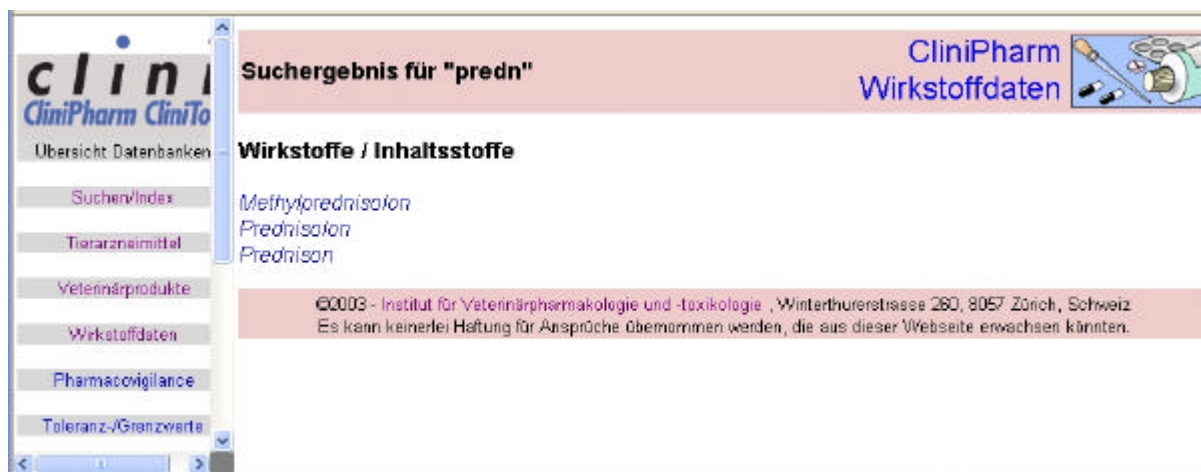
7.1.1 Suche mittels direkter Eingabe des Wirkstoffnamens

Der gesuchte und dem Anwender bekannte Wirkstoff kann in das entsprechende Datenfeld unter der Überschrift "Wirkstoff suchen" eingegeben werden. Es ist auch möglich, nur einen Teil des Wirkstoffnamens einzugeben. Wird beispielsweise mit der Buchstabenfolge "predn" gesucht, erscheinen nach dem Anklicken des Feldes "Suchen" die folgenden Substanzen: Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison (Abbildung 7 und 8).

Abbildung 7 Wirkstoffsuche mit direkter Eingabe von "predn"

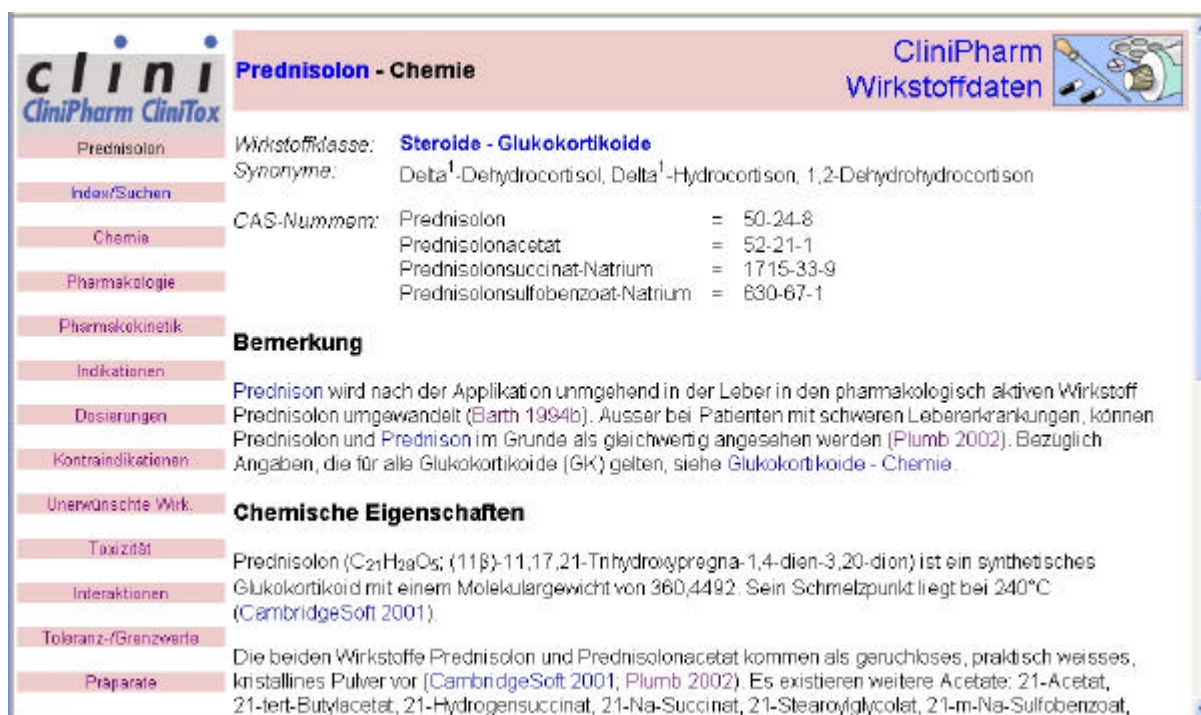
The screenshot displays the Clinipharma website interface. On the left is a navigation menu with links like 'Suchen/Index', 'Tierarzneimittel', 'Veterinärprodukte', 'Wirkstoffdaten', 'Pharmacovigilance', 'Toleranz-/Grenzwerte', 'Wirkstoffverbote', 'Toxikologie', 'Giftpflanzen', 'CliniPharm/CliniTox', 'Links extern', and 'Homepage/Email'. The main content area is divided into 'Fertige Listen' (with links to alphabetical lists, all data, and classes), 'Suchfunktionen' (with a search box containing 'predn' and a 'Suchen' button), and 'Multiparametrische Suche' (with checkboxes for Therapeutic division, Species, Age, Sex, Application type, and Drug class, each with a dropdown menu). The footer contains copyright information for the Institute of Veterinary Pharmacology and Toxicology, University of Zurich, 2003.

Abbildung 8 Ergebnisse der Suche nach "predn": Methylprednisolon, Prednisolon und Prednison



Der Anwender wird nun durch Anklicken des gesuchten Wirkstoffs Prednisolon direkt mit der Hauptseite der entsprechenden Wirkstoffdaten verbunden (Abbildung 9).

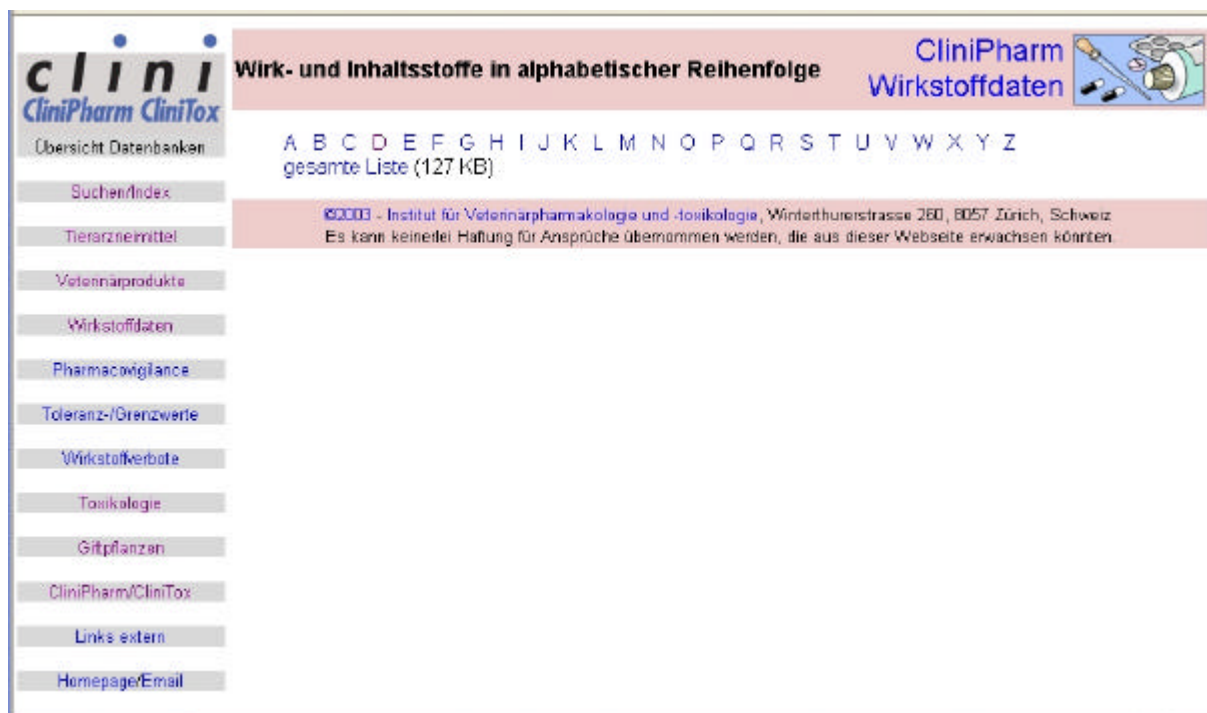
Abbildung 9 Hauptseite der Wirkstoffdaten von Prednisolon



7.1.2 Suche mit alphabetischer Wirkstoffliste

Durch Anwählen des Links "Wirkstoffliste alphabetisch" erscheint auf dem Bildschirm die Seite der Wirk- und Inhaltsstoffe in alphabetischer Reihenfolge. Es kann entweder der Anfangsbuchstabe der gesuchten Substanz (Abbildung 10) oder die gesamte Liste aller verfügbarer Wirk- und Inhaltsstoffe der CliniPharm-Datenbank angewählt werden.

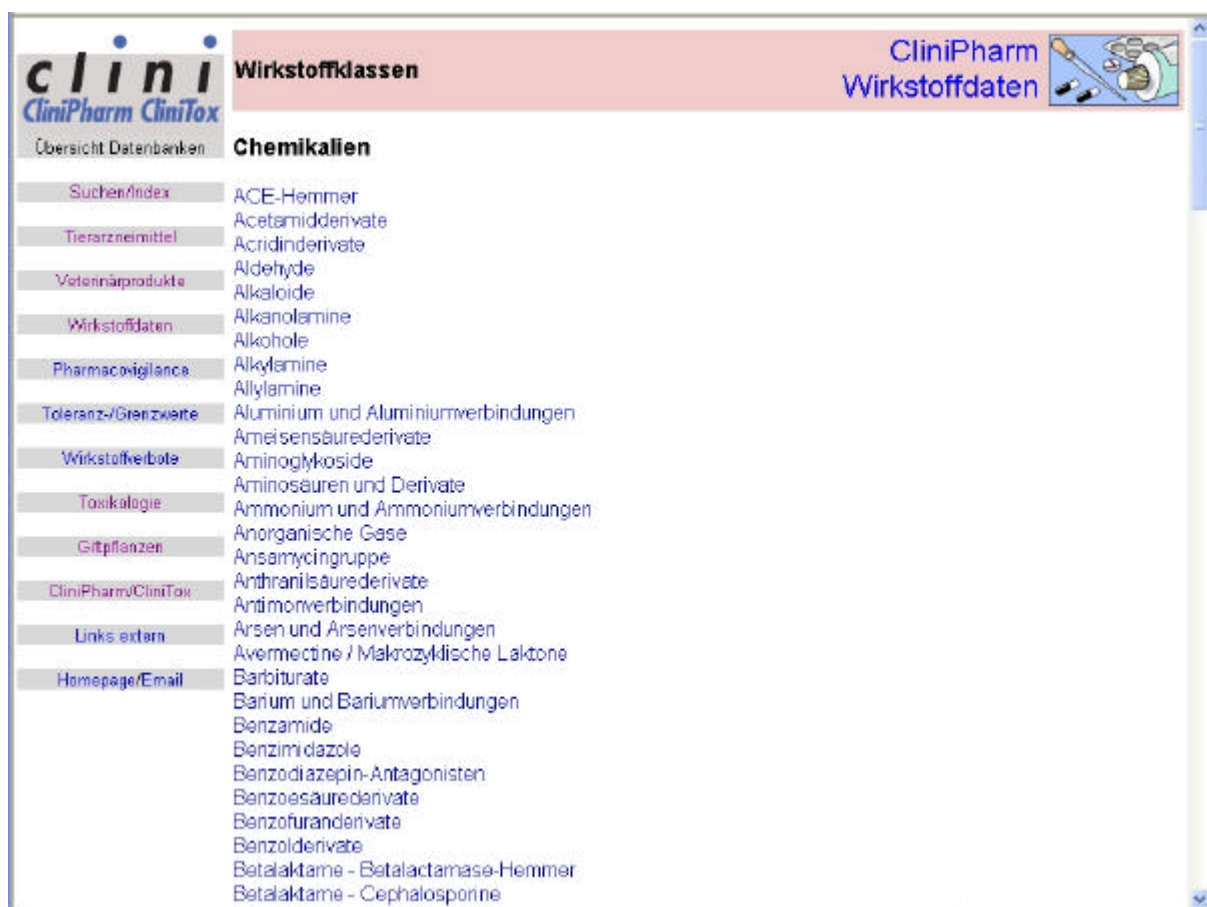
Abbildung 10 Alphabetische Liste der Wirk- und Inhaltsstoffe



7.1.3 Suche nach Wirkstoffklasse

Ist dem Anwender die Wirkstoffklasse bekannt, kann der Wirkstoff durch Anwählen des Links "Liste der Wirkstoffklassen" gesucht werden (Abbildung 11). Durch Anklicken eines Links einer Wirkstoffklasse (z.B. ACE-Hemmer) erscheinen die entsprechenden Wirkstoffe.

Abbildung 11 Liste der Wirkstoffklassen in alphabetischer Reihenfolge



7.1.4 Multiparametrische Suche

Mit der multiparametrischen Suchfunktion wird dem Anwender ermöglicht, den Wirkstoff nach den folgenden Kriterien zu suchen:

1. Therapeutische Einteilung
2. Spezies
3. Alter
4. Geschlecht
5. Applikationsart
6. Wirkstoffklasse

1. Therapeutische Einteilung

Die Chondroprotektiva sowie Dimethylsulfoxid werden der therapeutischen Gruppe "Entzündungshemmer / Antiphlogistika" zugeordnet. Mineralokortikoide werden in die therapeutische Gruppe "Hypoadrenokortizismus" eingeteilt. Das ACTH wird zur Funktionsprüfung der Nebennierenrinde verwendet ist der therapeutischen Gruppe "ACTH-Stimulationstest" zugeordnet.

Die Glukokortikoide können aufgrund ihrer vielfältigen Wirkungen einer Reihe von verschiedenen therapeutischen Gruppen zugeordnet werden:

Therapeutische Einteilung	Wirkung / Indikation
Entzündungshemmer / Antiphlogistika	antiphlogistische Wirkung
Immunsystem	Antiallergika Immunsuppressiva Lymphosarkom / malignes Lymphom Myasthenia gravis
Augen / Ophthalmologie	Eosinophile Keratokonjunktivitis Konjunktivitis, Uveitis
Blut / Herz / Kreislauf	Schock
ZNS-wirksame Substanzen	ZNS-Trauma / ZNS-Ödeme
Reproduktion / Geschlechtshormone	Abortinduktion Geburtseinleitung
Gastrointestinaltrakt / Leber	immunbedingte Gastroenteritis und Hepatitis, Cholangitis Appetitstimulation

Respirationstrakt	Asthma / COPD / RAO Bronchitis
Nebenniere und Nebennierenrinde	Nebennierenrindeninsuffizienz Dexamethason-Suppressionstest
Metabolismus / Elektrolyte	Ketose Hyperkalzämie Vitamin D ₃ -Vergiftung
Haut / Hautorgane	immunbedingte Dermatitiden Antipruritinosa
Bewegungsapparat	aseptische Entzündungen

In die ersten zwei therapeutischen Gruppen fallen die meisten Indikationen der Glukokortikoidtherapie: Entzündungen, Allergien und Immunerkrankungen. Überschneidungen lassen sich nicht immer vermeiden. So ist die Ätiologie des Asthmas oder der eosinophilen Enteritis *per se* ein immunbedingtes Geschehen. Die therapeutische Einteilung bezieht sich aber auf das entsprechende Organsystem.

2. Spezies

Die Wirkstoffsuche kann auf verschiedene Spezies eingegrenzt werden:

- Säuger: Haustiere
- Säuger: Heim-, Zoo- und Wildtiere
- Reptilien und Amphibien
- Vögel
- Fische und Insekten

In dieser Dissertation wurden die folgenden Spezies berücksichtigt:

Haustiere:	Hund, Katze, Rind, Pferd, Ziege, Schaf und Schwein
Heim-, Zoo- und Wildtiere:	Kaninchen, Meerschweinchen, Maus, Ratte, Chinchilla, Degu, Gerbil, Streifenhörnchen, Hamster, Igel, Frettchen und Marder sowie Kamelide
Reptilien & Amphibien:	Schildkröten, Echsen, Schlangen und Amphibien
Vögel:	Papagei, Sittiche, Tauben, Greifvögel und Singvögel

3. Alter

Bei den Glukokortikoiden wird in einigen wenigen Indikationen zwischen Jungtieren und Adulten unterschieden. Bei den Mineralokortikoiden, den Chondroprotektiva, dem DMSO und dem ACTH wird nicht zwischen Adulten und Jungtieren unterschieden.

4. Geschlecht

Es kann nach dem weiblichen und männlichen Geschlecht gesucht werden. Die in dieser Dissertation berücksichtigten Daten beziehen sich mehrheitlich auf beide Geschlechter. Eine Ausnahme stellen Indikationen wie Geburtseinleitung beziehungsweise Abortauslösung bei Kühen, Auen, Geissen und Hündinnen dar, welche sich nur auf das weibliche Geschlecht beziehen.

5. Applikationsart

Bei den **Glukokortikoiden** kann nach folgenden Applikationsarten gesucht werden:

- oral
- intravenös
- intramuskulär
- subkutan
- topisch
- intraartikulär
- subkonjunktival
- intramammär
- intraläsional
- per inhalationem

Die **Mineralokortikoide** werden nach den folgenden Applikationsarten aufgelistet:

- oral
- intramuskulär
- subkutan

Beim Wirkstoff **DMSO** können folgende Applikationsarten gewählt werden:

- intravenös
- topisch

Die folgenden Applikationsarten werden bei den **Chondroprotektiva** aufgelistet:

- oral
- intraartikulär
- intravenös
- intraläsional

Beim **ACTH** werden die folgenden Applikationsarten angegeben:

- intravenös
- intramuskulär

6. Wirkstoffklasse

Die Wirkstoffsuche kann auch nach der Wirkstoffklasse eingegrenzt werden. Glukokortikoide sowie Mineralokortikoide sind Kortikosteroide. Sie werden als "Steroide – Glukokortikoide" bzw. als "Steroide – Mineralokortikoide" aufgelistet. ACTH gehört zur Wirkstoffklasse der "Peptid-Hormone". Die beiden Chondroprotektiva Hyaluronsäure sowie Chondroitinsulfat werden zur Wirkstoffklasse der "Saccharide und Polysaccharide" gezählt. Dimethylsulfoxid gehört zur Wirkstoffklasse der "Schwefel und Schwefelverbindungen".

7.1.5 Anwendungsbeispiele

1. Fall

Signalement:

Pferd, Warmblut, 6 Jahre

Anamnese und klinische Untersuchung:

Das Pferd wird während des ganzen Jahres in einer Boxe gehalten. Es wird pro Tag ein bis zwei Stunden bewegt. Das Pferd hustet, zeigt Nasenausfluss, Dyspnoe und bei der Auskultation sind abnorme Atemgeräusche hörbar. Aufgrund der Bronchoskopie und der zytologischen Untersuchung der broncho-alveolären Lavage wird die Diagnose "COPD" gestellt. Der Tierarzt entschliesst sich, das Tier initial zur schnellen Linderung der Symptome mit Dexamethason intravenös zu behandeln.

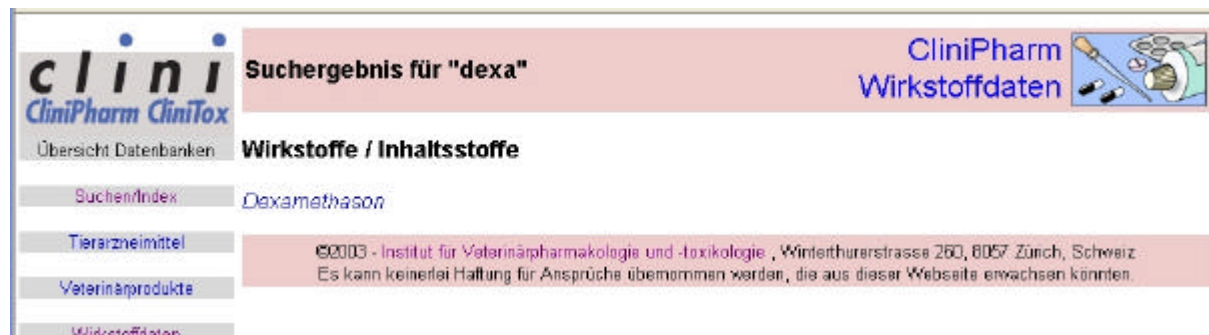
Abbildung 12 Nach dem Öffnen der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank, wird mit dem Begriff "Dexa" die Wirkstoffsuche gestartet.

The screenshot shows the CliniPharm Wirkstoffdaten website. The header includes the logo 'clini CliniPharm CliniTox', the website address 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten'. The main content area is divided into several sections:

- Übersicht Datenbanken:** A list of links including Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, Wirkstoffverbote, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Email.
- Fertige Listen:** A list of pre-defined lists including Wirkstoffliste alphabetisch, Wirkstoffe mit allen Daten, Liste der Wirkstoffklassen, Toleranz- und Grenzwerte, Verbotene Wirkstoffe, and Neu registrierte Wirkstoffe.
- Wichtige Hinweise:** A section providing important information about the database, such as 'Bei Wirkstoffen in Kursivschrift (in Listen) sind momentan nur die registrierten Präparate abrufbar!' and 'Bei den Antibiotika sind erst die Chinolone (Gyrasehemmer), Tetracycline, Makrolide und Lincosamide erfasst!'.
- Suchfunktionen:** A section for searching drugs. It includes a search bar with the text 'Dexa' and a 'Suchen' button. Below this is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for Therapeutische Einteilung, Spezies, Alter, Geschlecht, Applikationsart, and Wirkstoffklasse. The 'Therapeutische Einteilung' dropdown menu is set to 'Antibiotika - Bakterielle Infektionen' and the 'Spezies' dropdown menu is set to 'Sauger, Haustiere'. There are 'Suchen' and 'Löschen' buttons at the bottom of this section.

The footer contains copyright information: '©2003 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.'

Abbildung 13 Das Suchergebnis mit dem Begriff "Dexa" ergibt ein Resultat: Dexamethason.



The screenshot shows the CliniPharm CliniTox search results for "dexamethason". The header includes the CliniPharm CliniTox logo, the search result "Suchergebnis für 'dexamethason'", and the CliniPharm Wirkstoffdaten logo. The left sidebar contains a navigation menu with links: Übersicht Datenbanken, Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, and Wirkstoffdaten. The main content area displays "Wirkstoffe / Inhaltsstoffe" and "Dexamethason". A copyright notice at the bottom states: "©2003 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten."

Durch Anklicken des Wirkstoffes Dexamethason wird die erste Seite der Wirkstoffdaten geöffnet. Von hier kann der Tierarzt durch Anwählen der entsprechenden Links, die Daten der gewünschten Rubriken (z.B. Chemie, Pharmakologie usw.) abrufen. Zudem können die Arzneimittelinformationen der in der Schweiz zugelassenen Präparate, die den Wirkstoff Dexamethason enthalten, eingesehen werden.

Abbildung 14 Hauptseite des Wirkstoffeintrags "Dexamethason"



The screenshot shows the main page for Dexamethason in the CliniPharm CliniTox database. The header includes the CliniPharm CliniTox logo, the title "Dexamethason - Chemie", and the CliniPharm Wirkstoffdaten logo. The left sidebar contains a navigation menu with links: Dexamethason, Index/Suchen, Chemie, Pharmakologie, Pharmakokinetik, Indikationen, Dosierungen, Kontraindikationen, Unerwünschte Wirk., Toxizität, Interaktionen, Toleranz-/Grenzwerte, and Präparate. The main content area displays the following information:

- Wirkstoffklasse:** Steroide - Glukokortikoide
- CAS-Nummern:**
 - Dexamethason = 50-02-2
 - Dexamethasonacetat = 1177-87-3
 - Dexamethasonnatriumphosphat = 2392-39-4
- Pharmakologie:** Bezüglich Angaben, die für alle Glukokortikoide (GK) gelten, siehe Glukokortikoide - Chemie.
- Eigenschaften:**
 - Indikationen:** Das synthetische Glukokortikoid Dexamethason ($C_{22}H_{29}FO_5$, [11 β , 16 α]-9-fluoro-11, 17, 21-Trihydroxy- 16-methylpregna- 1,4-dien-3,20-dion) weist ein Molekulargewicht von 392,4665 auf und der Schmelzpunkt liegt bei 262 - 264°C (Plumb 2002).
 - Dosierungen:** Dexamethason kommt als praktisch weisses, kristallines Pulver vor und ist lichtempfindlich. Die Wasserlöslichkeit beträgt bei 25°C <0,1 g/100 ml (CambridgeSoft 2001).
 - Kontraindikationen:** Dexamethasonnatriumphosphat kommt als praktisch geruchloses, weisses bis leicht gelbliches, hygroskopisches Pulver vor. Die Wasserlöslichkeit beträgt 0,5 g/ml. In Alkohol ist der Wirkstoff schwach löslich (Plumb 2002).
 - Unerwünschte Wirk.:** Dexamethason-21-Isonicotinat kommt als praktisch geruch- und geschmackloses, weisses bis leicht gelbliches, kristallines Pulver vor (Plumb 2002).
 - Toxizität:**
 - Interaktionen:**
 - Toleranz-/Grenzwerte:**
 - Präparate:**
 - Lagerung/Stabilität:**

Der Tierarzt will sich absichern, ob Dexamethason zur Behandlung der "COPD" indiziert ist. Dafür wählt er die Rubrik "Indikationen".

Abbildung 15 Rubrik "Indikationen" des Wirkstoffeintrages Dexamethason

COPD (RAO) des Pferdes	
Dexamethason	Dexamethason kann beim Pferd zur Behandlung der COPD (engl. RAO; "recurrent airway obstruction" oder "heaves") eingesetzt werden. Dieser Wirkstoff führt am schnellsten zur Linderung der klinischen Symptome und kann daher in schweren Fällen, in denen eine möglichst schnelle Verbesserung des Zustandes des Pferdes erwünscht ist, eingesetzt werden (Robinson 2003; Leguillette 2003). Mögliche Wirkungsmechanismen im Zusammenhang dieses Krankheitskomplexes sind (Marom 1984; Lapointe 1993; Robinson 2003; Shenfield 1975):
Index/Suchen	
Chemie	
Pharmakologie	<ul style="list-style-type: none"> - reduzierte Produktion von Entzündungsmediatoren und dadurch reduzierte epitheliale Schädigung - Potenzierung der bronchodilatatorischen Effekte von Katecholaminen - reduzierte Schleimproduktion - Reduktion der hypertrophierten, glatten Muskulatur in den Bronchien
Pharmakokinetik	
Indikationen	Obwohl GK die wirksamsten Wirkstoffe zur Behandlung dieses Krankheitskomplexes darstellen (Leguillette 2003; Robinson 2001; Lapointe 1993; Beech 1991), bleibt die Wahl des Wirkstoffes, die Dosierung, die Applikationsdauer sowie die Applikationsfrequenz zum grössten Teil empirisch (Lapointe 1993). Neben der medikamentellen Therapie der COPD (GK in Kombination mit Bronchodilatoren) ist die Umstellungen der Umgebungen der Pferde, d.h. die maximale Reduktion der Staubbelastung durch Heu und Stroh, eine der wichtigsten Massnahmen im COPD-Management (Beech 1991; Leguillette 2003; Thomson 1983; Thomson 1984).
Dosierungen	
Kontraindikationen	
Unerwünschte Wirk.	
Toxizität	Die Kombination von GK mit β_2 -Rezeptoragonisten (z.B. Clenbuterol) wird empfohlen (Davies 1984b; Knox 2002; Ungemach 1999f; Abraham 2003).
Interaktionen	
Toleranz-/Grenzwerte	Dexamethason-Suppressionstests
Präparate	Es sind mehrere Tests beschrieben, in denen Dexamethason v.a. beim Hund zur Abklärung eines Cushing-Syndroms (CS) verwendet wird. Man unterscheidet dabei sogenannte "Screening-Tests" zur Diagnosesicherung und differenzierende Tests zur Unterscheidung zwischen bunnokwärem CS und

Der Krankheitskomplex der "COPD/RAO" ist eine Indikation für den Wirkstoff Dexamethason. Der Tierarzt findet weitere nützliche Informationen zur Behandlung dieser Erkrankung. Die Kombination mit β_2 -Bronchodilatoren wird empfohlen. Durch Anwählen des Links "Clenbuterol", können die Daten dieses Wirkstoffeintrags eingesehen werden.

Der Tierarzt beschliesst, die Therapie mit Dexamethason durchzuführen. Durch Anwählen der Rubrik "Dosierungen" kann die empfohlene Dosierung für Dexamethason für die Spezies Pferd zur intramuskulären Injektion eingesehen werden.

Abbildung 16 Rubrik "Dosierungen" des Wirkstoffeintrages Dexamethason

 Dexamethason Index/Suchen Chemie Pharmakologie Pharmakokinetik Indikationen Dosierungen Kontraindikationen Unerwünschte Wirk. Toxizität Interaktionen Toleranz/Grenzwerte Präparate	Pferd - Dexamethason	
	intraartikulär	Entzündungshemmung im Bereich von Gelenken - 4 - 8 mg pro Gelenk (Ungemach 2003a)
	intramuskulär	COPD (RAO: recurrent airway obstruction) - akute Fälle - 0,03 - 0,1 mg/kg 1 x täglich; reduziert die Obstruktion der Luftwege und die Entzündung innerhalb von 3 - 7 Tagen und die Linderung der Symptome hält für ungefähr 7 Tage an; eine deutliche klinische Verbesserung ist nach 3 Tagen zu erwarten (Robinson 2002; Rush 1998c; Rush 1998e; Picandet 2003).
		Übrige Indikationen wie aseptische Entzündungen des Bewegungsapparates, Immunsuppression - 0,02 - 0,2 mg/kg 1 x täglich (Allen 1993a; Robinson 1997) - 0,02 - 0,08 mg/kg (Ungemach 2003a) - 0,05 - 0,2 mg/kg 1 x täglich (Plumb 2002) - 25 mg/Pferd; 4 - 6 Injektionen jeweils jeden zweiten Tag (Muyllé 1973)

Durch Anwählen des Links "Präparate" kann der Tierarzt schliesslich die Arzneimittelinformationen der in der Schweiz zugelassenen Monopräparate, die Dexamethason enthalten, einsehen.

Abbildung 17 In der Schweiz zugelassene Monopräparate mit dem Wirkstoff Dexamethason

 Dexamethason Index/Suchen	Dexamethason - Präparate		 
	Tierarzneimittel (Schweiz)		
	Monopräparate		
	Dexa TAD ad us. vet., wässrige Injektionslösung Dexacortin ad us. vet., Injektionslösung Dexadreson ad us. vet., Injektionslösung Dexamedium ad us. vet., Injektionssuspension Voren [®] ad us. vet., Glucocorticoid Voren [®] -Depot ad us. vet., Injektionssuspension		

2. Fall

Signalement:

Hund, Labrador, weiblich, 5 Jahre, 25 kg; das Tier wird der Kleintierpraktikerin in Seitenlage vorgestellt.

Anamnese und klinische Untersuchung:

Der Besitzer berichtet, dass seine Hündin in letzter Zeit öfters müde und lustlos war. Sie hat auch etwas abgenommen. Das Tier leidet seit gestern an Durchfall und Erbrechen und war an diesem Morgen in Seitenlage im Wohnzimmer aufgefunden worden. Die Befunde der klinischen Untersuchung: Abdominalschmerzen, Hypovolämie und Arrhythmie. Die Laborbefunde: Hyponatriämie und Hyperkaliämie.

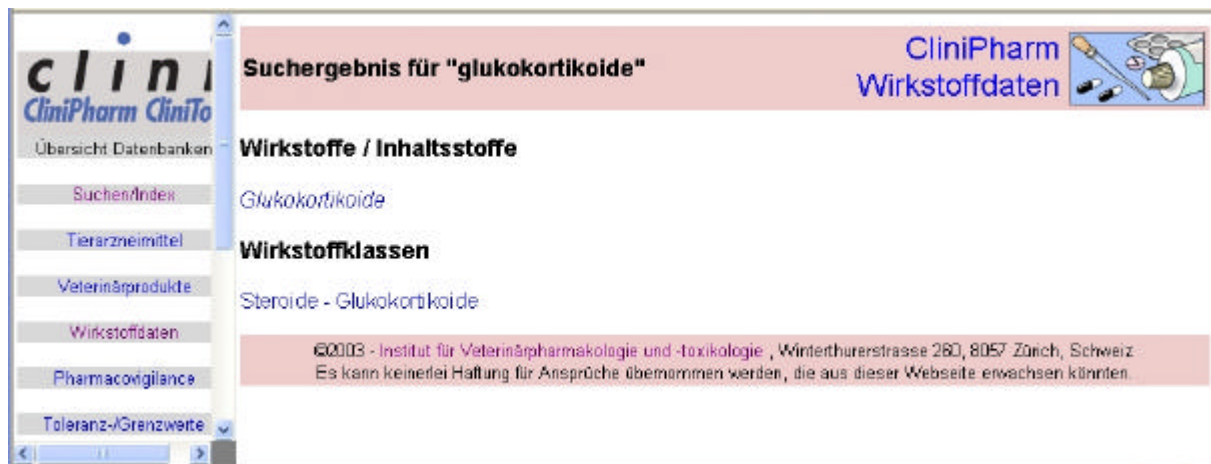
Aufgrund der Symptome, der Resultate aus der Hämatologie sowie des Chemieprofils stellt die Tierärztin die Verdachtsdiagnose "akute Nebennierenrindeninsuffizienz" (Addisonkrise) und entschliesst sich, das Tier notfallmässig mit Infusionen und einer Substitutionstherapie mit Glukokortikoiden zu behandeln. Die Klinikerin beginnt ihre Suche mit dem Begriff "Glukokortikoide"

Abbildung 17 Suche nach "Glukokortikoide"

The screenshot shows the Clinipharma website interface. The header includes the logo 'clini Clinipharma ClinTox', the website address 'www.clinipharm.ch', and the title 'CliniPharm Wirkstoffdaten' with a small icon of a syringe and pills. The main content area is divided into several sections:

- Übersicht Datenbanken**: A list of links including Suchen/Index, Tierarzneimittel, Veterinärprodukte, Wirkstoffdaten, Pharmacovigilance, Toleranz-/Grenzwerte, Wirkstoffverbote, Toxikologie, Giftpflanzen, CliniPharm/CliniTox, Links extern, and Homepage/Email.
- Fertige Listen**: A list of pre-made lists including Wirkstoffliste alphabetisch, Wirkstoffe mit allen Daten, Liste der Wirkstoffklassen, Toleranz- und Grenzwerte, Verbotene Wirkstoffe, and Neu registrierte Wirkstoffe.
- Wichtige Hinweise**: A section with important notes regarding the use of drugs in the lists and the availability of certain drugs.
- Suchfunktionen**: A search section with a 'Wirkstoff suchen' field containing 'glukokortikoide' and a 'Suchen' button. Below this is a 'Multiparametrische Suche' section with checkboxes for Therapeutische Einteilung, Spezies, Alter, Geschlecht, Applikationsart, and Wirkstoffklasse, each with a corresponding dropdown menu or button.

The footer contains copyright information: ©2003 - Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie, Winterthurerstrasse 260, 8057 Zürich, Schweiz. Es kann keinerlei Haftung für Ansprüche übernommen werden, die aus dieser Webseite erwachsen könnten.

Abbildung 18 Ergebnis der Suche nach "Glukokortikoide"

Durch Anwählen des Links "Glukokortikoide" gelangt die sie zu den Daten des entsprechenden Werkstoffeintrags. Es handelt sich um allgemeine pharmakologische Informationen der Wirkstoffklasse Glukokortikoide (Steroide – Glukokortikoide). Es wird erwähnt, dass Daten für substanzspezifische Eigenschaften bezüglich Pharmakologie, Pharmakokinetik, Dosierungen, usw. bei den einzelnen Wirkstoffen zu finden sind.

Abbildung 19 Startseite des Eintrags "Glukokortikoide"

Die Tierärztin will nun spezifische Informationen zur Indikation "Substitution bei Nebenniereninsuffizienz" finden. Dafür wählt sie die Rubrik "Indikationen" im allgemeinen Teil "Glukokortikoide".

Abbildung 20 Eintrag der Seite "Glukokortikoide – Indikationen"

Glukokortikoide - Indikationen

Allgemein

Für spezifische, auf einzelne Wirkstoffe und Tierarten bezogene Angaben bezüglich Indikationen, wird auf die jeweiligen Glukokortikoid-Wirkstoffe verwiesen.

Substitutionstherapie

Prinzipiell kann zwischen der **Substitutionstherapie** und der **Pharmakodynamischen Therapie** unterschieden werden (Neumann 1998).

Bei der primären (Morbus Addison), als auch bei der sekundären (ACTH-Mangel, GK-Entzugssyndrom) Nebennierenrindeninsuffizienz, kommen schnellwirkende und wasserlösliche GK mit ausreichender restlicher mineralokortikoider Wirkung zum Einsatz. Bei der akuten Addisonkrise werden initial z.B. **Hydrocortisonnatriumsuccinat** oder **Prednisolonnatriumsuccinat** verwendet (Nelson 1998; Ungemach 2003a). **Hydrocortison** wird von anderen Autoren als Mittel der Wahl für diesen Einsatz vorgeschlagen. Es wird erwähnt, dass die Verwendung von **Prednisolon** oder **Prednison** nur bei gleichzeitig bestehender Entzündung sinnvoll ist (MacDonald 2000).


Nach der initialen Therapie mit schnellwirkenden und wasserlöslichen GK können Hunde und Katzen vorübergehend mit **Dexamethasonnatriumphosphat** behandelt werden, bevor mit der oralen Therapie begonnen wird. Für die Langzeittherapie werden **Mineralokortikoide** (**Desoxycorticosteronpivalat**, **Fludrocortisonacetat**) in Kombination mit Prednison empfohlen, wobei 50% der Hunde nach einigen Monaten keine GK mehr benötigen (Nelson 1998).

Pharmakodynamische Therapie

Auf dem Bildschirm erscheinen allgemeine Informationen bezüglich Indikationen zur Therapie mit Glukokortikoiden. Auch hier wird zuerst erwähnt, dass für spezifische Angaben auf die Einträge der jeweiligen Glukokortikoid-Wirkstoffe verwiesen wird.

Zur Substitutionstherapie der akuten Addisonkrise wird Hydrocortisonnatriumsuccinat sowie Prednisolonnatriumsuccinat (wasserlösliche Glukokortikoidester) vorgeschlagen. Die Klinikerin entscheidet sich für Hydrocortisonnatriumsuccinat und wählt den entsprechenden Link. Sie gelangt damit auf den Workeffekteintrag Hydrocortison. Durch Anwählen der Rubrik "Dosierung" gelangt sie weiter zu den Dosierungsempfehlungen des Wirkstoffes Hydrocortison. Im Datenfeld "Hund – Hydrocortisonnatriumsuccinat – intravenös" findet die Tierärztin die gesuchten Daten.

Abbildung 21 Eintrag der Seite "Hydrocortison – Dosierungen"

Hund - Hydrocortisonnatriumsuccinat	
 <p>Hydrocortison</p> <p>Index/Suchen</p> <p>Chemie</p> <p>Pharmakologie</p> <p>Pharmakokinetik</p> <p>Indikationen</p> <p>Dosierungen</p> <p>Kontraindikationen</p> <p>Unerwünschte Wirk</p> <p>Toxizität</p> <p>Interaktionen</p> <p>Toleranz-/Grenzwerte</p> <p>Präparate</p>	<p>Adrenalectomie, bei Patienten mit Hyperadrenokortizismus</p> <p>intramuskulär - 4 - 5 mg/kg entweder 1 Stunde vor der Operation (OP), oder zum Zeitpunkt der Anästhesieeinleitung; der Wirkstoff kann auch während der OP in Dauertropfinfusion verabreicht werden; Dosierung am Ende der OP wiederholen (Plumb 2002)</p>
	<p>Initialtherapie bei akuter Addisonkrise</p> <p>- 5 - 20 mg/kg alle 2 bis 6 Stunden (Allen 1993a)</p> <p>- 2 - 4 mg/kg initial; später weiter mit Dexamethasonnatriumsuccinat; orale Langzeittherapie mit GK und Mineralokortikoid (Nelson 1998)</p> <p>- 100 - 200 mg der ersten Infusion zur Auffüllung des Volumendefizits begeben; danach alle 6 Stunden 0,5 - 1 mg/kg Hydrocortisonacetat s.c.; am 2. Tag 0,2 - 0,5 mg/kg Hydrocortison viermal täglich oral (Suter 1994).</p> <p>Schockbehandlung</p> <p>intravenös - 50 - 150 mg/kg; als Zusatzbehandlung bei verschiedenen Schockformen (Allen 1993a; Plumb 2002)</p> <p>- 8 - 20 mg/kg (Morgan 1991b)</p> <p>Adrenalectomie, bei Patienten mit Hyperadrenokortizismus</p> <p>- 4 - 5 mg/kg; den Wirkstoff während der Operation (OP) als Dauertropfinfusion verabreichen; Dosierung am Ende der OP wiederholen (Plumb 2002).</p> <p>Übrige Indikationen</p>

3. Fall

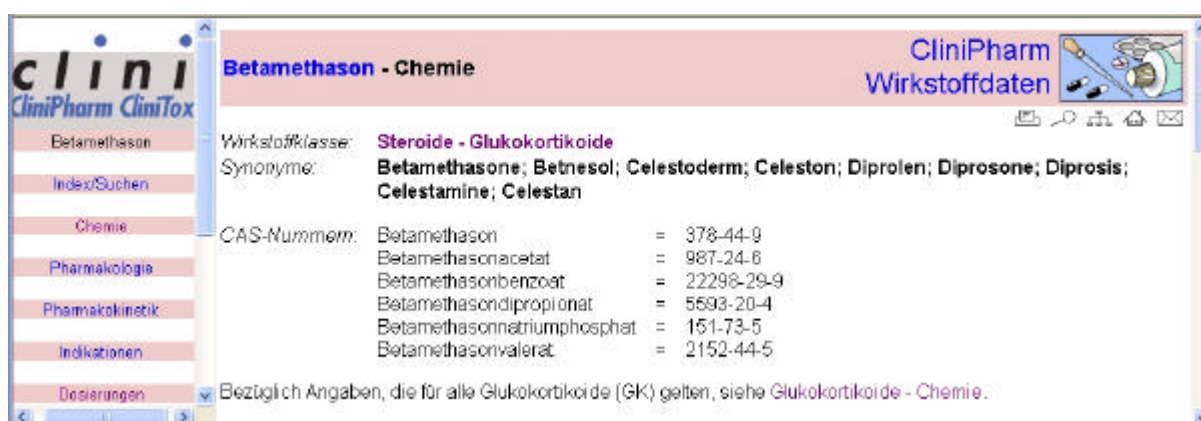
Ein Bauer ruft die Tierärztin, da eine seiner Kühe eine mittelgradige Lahmheit vorne links zeigt. Das Tier hatte sich am Vortag auf der Weide bei einer Auseinandersetzung mit einem anderen Rind am Karpalgelenk verletzt. Nach der klinischen Untersuchung beschliesst die Tierärztin, als Antiphlogistikum ein Glukokortikoid zu verabreichen. Sie hat zur Zeit in ihrer Apotheke ein Präparat mit dem Wirkstoff Betamethason. Sie will sich zuerst über den Wirkstoff, bezüglich Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen informieren. Die Suche mit dem Eintrag "beta" auf der Hauptseite der Wirkstoffdatenbank ergibt u.a. die folgenden Suchergebnisse:

Abbildung 22 Suchergebnisse nach der Suche mit "beta"



Es sind verschiedene Betamethason-Derivate aufgelistet. Durch Anwählen des Links "Betamethason" gelangt sie zur Hauptseite des Wirkstoffeintrags.

Abbildung 23 Hauptseite Wirkstoffeintrag "Betamethason"



In der Rubrik "Dosierungen" findet die Tierärztin die gesuchten Angaben zur Behandlung der Kuh. Betamethasonacetat, eine langsam resorbierbarer Acetatester des Wirkstoffes, kann entweder direkt in das betroffene Gelenk oder intramuskulär appliziert werden.

Abbildung 24 Dosierungen sowie Applikationsarten für die Zieltierart Rind mit dem Wirkstoff Betamethasonacetat zur Behandlung von Entzündungen im Bereich von Gelenken, Allergien sowie nichtinfektiösen Entzündungen

<ul style="list-style-type: none"> Toxizität Interaktionen Toleranz-/Grenzwerte Präparate 	Rind - Betamethasonacetat <table border="1"> <tr> <td data-bbox="399 694 526 784">intraartikulär</td><td data-bbox="526 694 1398 784"> <i>Entzündungshemmung im Bereich von Gelenken</i> - 4 - 8 mg/pro Gelenk (Ungemach 2003a) </td></tr> <tr> <td data-bbox="399 784 526 878">intramuskulär</td><td data-bbox="526 784 1398 878"> <i>Allergie, nichtinfektiöse Entzündungen</i> - 0,02 - 0,08 mg/kg (Ungemach 2003a) </td></tr> </table>	intraartikulär	<i>Entzündungshemmung im Bereich von Gelenken</i> - 4 - 8 mg/pro Gelenk (Ungemach 2003a)	intramuskulär	<i>Allergie, nichtinfektiöse Entzündungen</i> - 0,02 - 0,08 mg/kg (Ungemach 2003a)
intraartikulär	<i>Entzündungshemmung im Bereich von Gelenken</i> - 4 - 8 mg/pro Gelenk (Ungemach 2003a)				
intramuskulär	<i>Allergie, nichtinfektiöse Entzündungen</i> - 0,02 - 0,08 mg/kg (Ungemach 2003a)				

Über die Rubrik "Präparate" gelangt die Tierärztin zur Seite der zur Zeit in der Schweiz zugelassenen Präparate mit dem entsprechenden Wirkstoff Betamethason.

Abbildung 25 Betamethason-Präparate in der Schweiz

Betamethason - Präparate

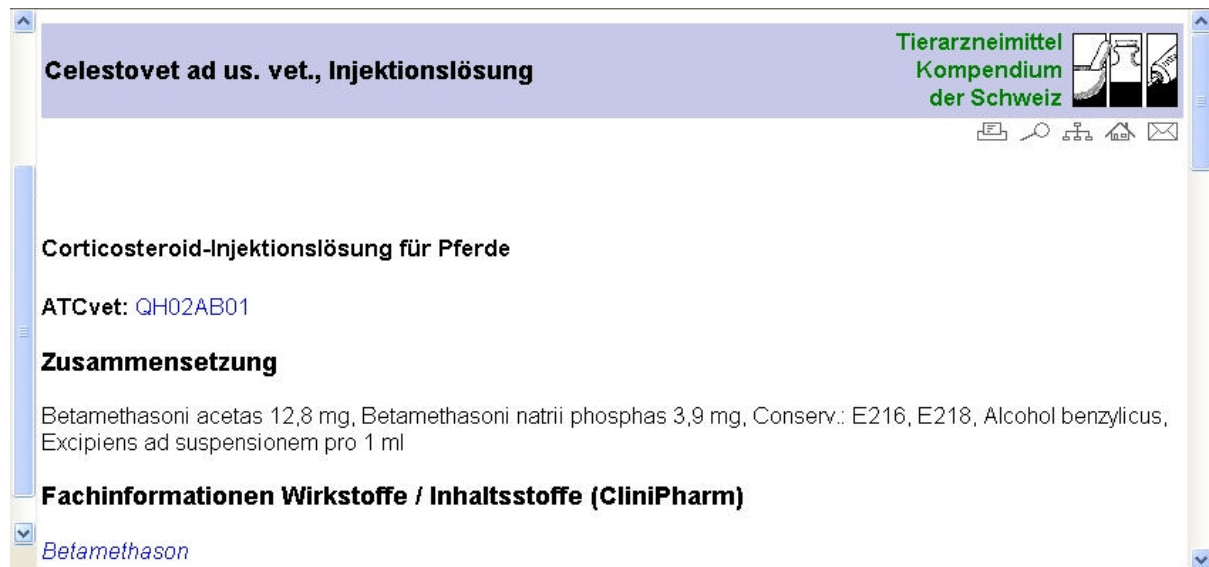
CliniPharm
Wirkstoffdaten

Tierarzneimittel (Schweiz)

Kombinationspräparate

- Celestovet ad us. vet., Injektionslösung
- Fuciderm ad us. vet., Gel
- Otomax ad us. vet., Ohrentropfen

Es sind zur Zeit drei Kombinationspräparate mit dem Wirkstoff Betamethason erhältlich, die von der Swissmedic zugelassen sind. Die Tierärztin will sich nun absichern, ob die Injektionslösung Celestovet ad us. vet. für das Rind zugelassen ist. Sie wählt den Link und gelangt so zu den im Tierarzneimittelkompendium publizierten Arzneimittelinformationen des Präparats.

Abbildung 26 Arzneimittelinformationen des Präparats "Celestovet ad us. vet."

Die Corticosteroid-Injektionslösung ist nur für die Spezies "Pferd" zugelassen. Laut Tierarzneimittelverordnung (für detaillierte Angaben siehe dort) dürfen aber nur Präparate eingesetzt werden, die für die jeweilige Tierart zugelassen sind. Das Beispiel zeigt, dass vor dem Therapiebeginn daher stets zu prüfen ist, ob die in der Schweiz erhältlichen Präparate auch für die entsprechende Tierart, die Indikation sowie die Applikationsart registriert sind, auch wenn entsprechende Dosierungsangaben zum Wirkstoff in der Datenbank erfasst worden sind. Die Tierärztin hat nun die Möglichkeit, im Tierarzneimittelkompendium (<http://www.tierarzneimittel.ch>) mit der multi-parametrischen Suchfunktion ein für die Spezies Rind zugelassenes Glukokortikoid-Präparat zu suchen. Sie grenzt hierfür ihre Suche nach der Wirkstoff- / Chemikalienklasse "Steroide – Glukokortikoide" und der Tierspezies "Rind" ein.

Abbildung 27 Suche nach der Wirkstoff- / Chemikalienklasse "Steroide – Glukokortikoide" und der Tierspezies "Rind"

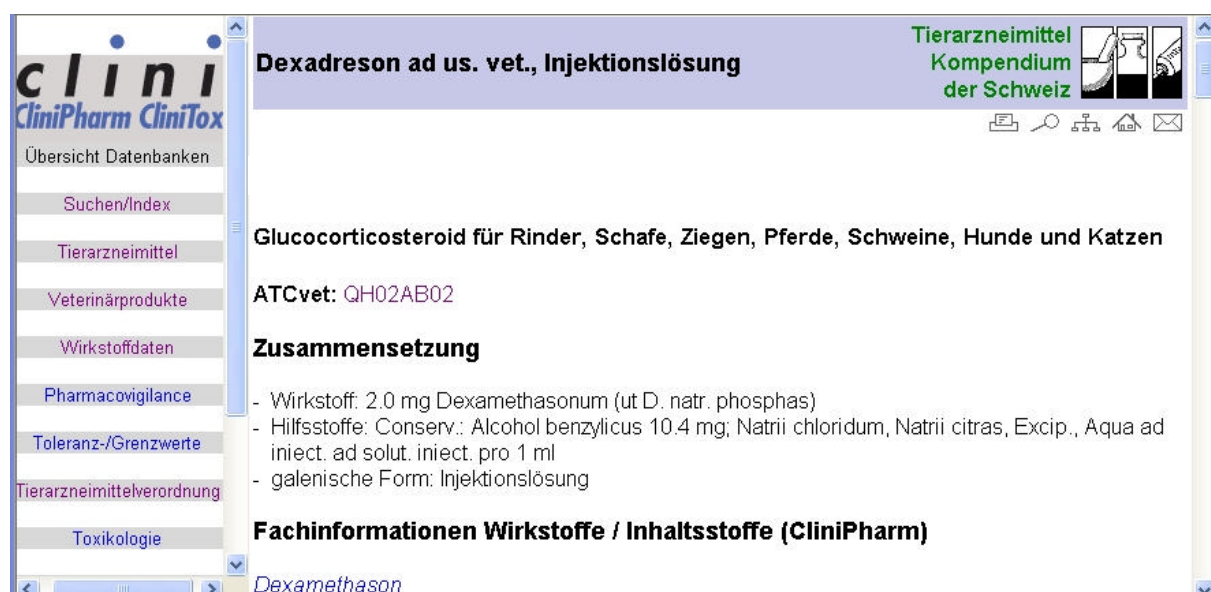
Die für die Spezies Rind zugelassenen Präparate werden aufgelistet. Die registrierten Injektionspräparate enthalten als Wirkstoff entweder Dexamethason oder Prednisolon.

Abbildung 28 In der Schweiz für das Rind zugelassene Glukokortikoid-Präparate



Durch Anklicken der Links (z.B. Dexadreson ad us. vet., Injektionslösung) werden die entsprechenden Arzneimittelinformationen des Präparats angezeigt. Für zusätzliche Informationen zum entsprechenden Wirkstoff wird die Tierärztin über den Link "Dexamethason" zum Eintrag in der Wirkstoffdatenbank weitergeleitet.

Abbildung 29 Arzneimittelinformationen von "Dexadreson ad us. vet., Injektionslösung" mit Link zum Eintrag "Dexamethason"



8. Diskussion

CliniPharm/CliniTox

Das Projekt CliniPharm/CliniTox ist ein computergestütztes Informations- und Beratungssystem für die Pharmakotherapie und Toxikologie in der veterinärmedizinischen Praxis. Dank dem Medium "Internet" ist es möglich, die in CliniPharm/CliniTox aufgeführten Daten unter <http://www.vetpharm.unizh.ch> beziehungsweise unter <http://www.clinipharm.ch>, <http://www.clinitox.ch> sowie <http://www.tierarzneimittel.ch> jederzeit und ortsunabhängig abzurufen. Das schnelle Auffinden von Daten ist besonders im klinischen Alltag essentiell. Hierzu wird die Datenrecherche durch diverse Suchfunktionen erleichtert. Ein effizientes und gezieltes Auffinden spezifischer Informationen ist somit gewährleistet. Die Vernetzung der Wirkstoffeinträge untereinander und die Möglichkeit, Präparate mit dem entsprechenden Wirkstoff direkt per Link über das Tierarzneimittelkompendium zu suchen, führt zu einer zusätzlichen Verbesserung der Informationsbeschaffung. Vor dem Therapiebeginn ist jedoch stets zu prüfen, ob die in der Schweiz erhältlichen Präparate auch für die entsprechende Tierart, die Indikation sowie die Applikationsart registriert sind, auch wenn entsprechende Dosierungsangaben zum Wirkstoff in der Datenbank erfasst worden sind.

Zielpublikum

Mit den in CliniPharm/CliniTox aufgeführten Daten wird insbesondere der praktizierenden Tierärztin und dem praktizierenden Tierarzt ermöglicht, die Pharmakotherapie und die klinische Toxikologie zu optimieren. Zusätzlich kann die Datenbank in der Lehre als interaktives Medium in Vorlesungen oder Seminaren verwendet werden. Dem Studierenden wird es zudem ermöglicht, per Internet spezifische Daten zu einzelnen Wirkstoffen nachzulesen. Auch interessierte Laien können in der Datenbank nach Informationen suchen.

Vorteile des Mediums Internet

Das Internet bietet gegenüber konventionellen Informationssystemen die folgenden Vorteile:

- Die in CliniPharm/CliniTox aufgeführten Daten können jederzeit und standortunabhängig abgerufen werden.
- Es wird lediglich ein Computer mit Internetanschluss benötigt.
- Die Daten können laufend erweitert und bestehende Einträge aktualisiert werden.
- Die computergestützte Suche ist einfacher und schneller.
- Die Verlinkung von Einträgen führt zu einer zusätzlichen Steigerung der Effizienz in der Datenrecherche.

Zukunftsperspektiven

Das Internet wird in Zukunft eine immer wichtigere Funktion im Austausch von Informationen übernehmen. Zur Zeit werden täglich bis über 20'000 Zugriffe auf die Webdokumente des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie verzeichnet, was den Nutzen dieses Systems als Internetdatenbank klar aufzeigt. Die Aufnahme neuer Wirkstoffeinträge und eine ständige Aktualisierung der bestehenden Daten ist für die Qualität und somit für den Gebrauch dieser Datenbank in der tierärztlichen Praxis von grosser Bedeutung. Durch die Vernetzung der Homepage des Instituts für Veterinärpharmakologie und -toxikologie mit weiteren Datenbanken (z.B. Swissmedic, Bundesamt für Veterinärwesen BVET, Institut für Viruskrankheiten und Immunprophylaxe IVI, Bundesamt für Gesundheit) wird dem Benutzer ermöglicht, im klinischen Alltag wichtige Zusatzinformationen zur Pharmakotherapie der Haustiere in kurzer Zeit zu erhalten.

9. Glossar

Browser:	Software, die HTML-Seiten lesen und darstellen kann. Bekannte Web-Browser sind Netscape Navigator und Microsoft Internet Explorer.
Datenbank:	Sammlung strukturierter Daten
Formatierungs-Tags:	Befehlssequenzen innerhalb eines Textes, die bei dessen Ausgabe eine Formatierung erzeugen.
Homepage:	Start- oder Hauptseite eines Informationsanbieters auf dem Internet.
HTML:	<i>Hyper Text Markup Language</i> : Seitenbeschreibungssprache für Dokumente auf dem Internet, die mit einem Browser darstellbar sind.
HTML-Dokument:	Dokument im HTML-Format
Internet:	Internet ist die Kurzbezeichnung für Interconnected Network und stellt einen Zusammenschluss von vielen internationalen Computernetzwerken dar.
LINK:	Ein Link ist ein markierter Verbindungspunkt in einem HTML-Dokument, nach dessen Anwahl der Anwender Zutritt zu einem weiteren Dokument erhält.
Netzwerk:	Die elektronische Verbindung verschiedener Computer untereinander wird als Netzwerk bezeichnet.
Paradox:	Datenbank, in welche die evaluierten und strukturierten Daten zu einem Wirkstoff als Text eingegeben werden. Den Daten werden Formatierungsbefehle zugefügt. Für die Formatierung enthält die Software ein eigens geschriebenes Programm, das aus dem Text mit den Befehlssequenzen ein HTML-Dokument erzeugt.
Surfen:	Sich mittels eines Browser im Internet bewegen.
WWW:	World Wide Web: weltweites hypertextbasiertes Informationsangebot im Internet. Der Anwender benötigt einen Browser sowie einen Internetanschluss, um auf Dokumente zugreifen zu können.

10. Literaturverzeichnis (Wirkstoffgrundlagen)

Schimmer BP & Parker KL (2001) Adrenocorticotropic Hormone; Adrenocortical Steroids and their Synthetic Analogs; Inhibitors of the Synthesis and Actions of Adrenocortical Hormones
In: Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics
McGraw-Hill, Medical Publishing Division, New York, pp 1649 – 1677

Ferguson DC & Hoenig M (2001) Glucocorticoids, Mineralocorticoids, and Steroid Synthesis Inhibitors
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics
Iowa State University Press, Ames, pp 649 – 671

Boothe DM (2001) The Analgesic, Antipyretic, Anti-inflammatory Drugs
In: Veterinary Pharmacology and Therapeutics
Iowa State University Press, Ames, pp 433 – 451

Plumb DC (2002) Veterinary Drug Handbook
PharmaVet Publishing, White Bear Lake, Minnesota

Neumann F, Schenck B, Schleusener H & Schweikert HU (1998)
Endokrinpharmakologie
In: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie
Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, Berlin, Oxford, pp 581 – 637

Ungemach FR (2003) Pharmaka zur Beeinflussung von Entzündungen
In: Pharmakotherapie bei Haus- und Nutztieren
Blackwell Wissenschafts-Verlag, Berlin, Wien, pp 323 – 357

Aurich JE (2002) Endokrinpharmakologie
In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin
Enke Verlag, Stuttgart, pp 280 – 317

Kietzmann M, Scherkl R & Schulz R (2002) Pharmakologie der Entzündung und der Allergie
In: Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie für die Veterinärmedizin
Enke Verlag, Stuttgart, pp 318 – 344

11. Dankesadressen

Ich möchte allen Personen herzlich danken, die am Gelingen der hier vorliegenden Arbeit beteiligt waren. Meinen ganz speziellen Dank möchte ich an die folgenden Personen richten:

Herrn Dr. D. Ch. Demuth für die zuvorkommende und fachlich kompetente Betreuung meiner Arbeit und für die Durchsicht des Manuskriptes.

Herrn Prof. Dr. F.R. Althaus für das Überlassen des Themas, die Durchsicht des Manuskriptes und das Übernehmen des Referates.

Herrn Prof. Dr. T.A. Lutz für die Durchsicht des Manuskriptes und das Übernehmen des Korreferates.

Herrn Dr. C.M. Müntener für die fachlich kompetente Hilfe und Betreuung meiner Arbeit sowie für die Korrekturarbeiten.

Frau Dr. J. Kupper für die fachliche Unterstützung und für die Korrekturarbeiten.

Ganz besonders danken möchte ich meinen Eltern Silvia und Clemens, meinen Geschwistern Sven und Patricia und allen meinen Freunden, die an mich geglaubt und mich auf meinem Weg immer tatkräftig unterstützt haben.

12. Curriculum Vitae

Andreas Büchel, geboren am 23. März 1976 in Altstätten (SG), von Widnau (SG)

1983 – 1989:	Primarschule in Widnau
1989 – 1992:	Sekundarschule in Widnau
1992 – 1997:	Kantonsschule (Typus B) in Heerbrugg (SG)
1997 – 2002:	Studium der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
Nov. 2002:	Staatsexamen der Veterinärmedizin an der Universität Zürich
2003 – 2005:	Dissertation am Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich
2004 – 2005:	Internship auf der Kleintierklinik der Universität Bern
ab September 2005:	Assistentztierarzt in der Tierklinik AW in Oberentfelden